

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7260173号  
(P7260173)

(45)発行日 令和5年4月18日(2023.4.18)

(24)登録日 令和5年4月10日(2023.4.10)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00
A 6 1 K 35/17 (2015.01)	A 6 1 K 35/17
A 6 1 K 35/761 (2015.01)	A 6 1 K 35/761
A 6 1 K 38/20 (2006.01)	A 6 1 K 38/20
A 6 1 K 38/45 (2006.01)	A 6 1 K 38/45

請求項の数 17 (全120頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2019-556860(P2019-556860)	(73)特許権者	391058060
(86)(22)出願日	平成30年4月20日(2018.4.20)		ベイラー カレッジ オブ メディシン
(65)公表番号	特表2020-517635(P2020-517635 A)		BAYLOR COLLEGE OF M EDICINE
(43)公表日	令和2年6月18日(2020.6.18)		アメリカ合衆国, テキサス 77030
(86)国際出願番号	PCT/US2018/028577		, ヒューストン, ワン ベイラー プラザ
(87)国際公開番号	WO2018/195427		(番地なし)
(87)国際公開日	平成30年10月25日(2018.10.25)	(74)代理人	100118902
審査請求日	令和3年4月9日(2021.4.9)		弁理士 山本 修
(31)優先権主張番号	62/488,181	(74)代理人	100106208
(32)優先日	平成29年4月21日(2017.4.21)		弁理士 宮前 徹
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	
			中西 基晴
		(74)代理人	100135415
			弁理士 中濱 明子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 腫瘍溶解性ウイルス療法および免疫療法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

がんの治療に使用するための、  
 ( i ) 腫瘍溶解性アデノウイルス ( O n c A d )、  
 ( i i ) I L - 1 2 およびアンタゴニスト抗 P D - L 1 抗体をコードする核酸を含むヘルパー依存性アデノウイルス ( H D A d )、および  
 ( i i i ) キメラ抗原受容体 ( C A R ) を含む少なくとも1つの細胞であって、C A R は H E R 2 への特異的な結合が可能な抗原結合ドメインを含む、少なくとも1つの細胞の組合せを含む医薬。

【請求項2】

がんの治療のために使用される、腫瘍溶解性アデノウイルス ( O n c A d ) を含む医薬であって、  
 治療がさらに  
 ( i ) I L - 1 2 およびアンタゴニスト抗 P D - L 1 抗体をコードする核酸を含むヘルパー依存性アデノウイルス ( H D A d )、および  
 ( i i ) キメラ抗原受容体 ( C A R ) を含む細胞であって、C A R は H E R 2 への特異的な結合が可能な抗原結合ドメインを含む、少なくとも1つの細胞の投与を含む、前記医薬。

【請求項3】

がんの治療のために使用される、I L - 1 2 およびアンタゴニスト抗 P D - L 1 抗体を

コードする核酸を含むヘルパー依存性アデノウイルス（H D A d）を含む医薬であって、  
治療がさらに

（ i ）腫瘍溶解性アデノウイルス（O n c A d）、および

（ i i ）キメラ抗原受容体（C A R）を含む細胞であって、C A RはH E R 2 への特異的な結合が可能な抗原結合ドメインを含む、少なくとも1つの細胞の投与を含む、前記医薬。

【請求項 4】

がんの治療のために使用される、H E R 2 への特異的な結合が可能な抗原結合ドメインを含むキメラ抗原受容体（C A R）を含む少なくとも1つの細胞を含む医薬であって、  
治療がさらに

（ i ）腫瘍溶解性アデノウイルス（O n c A d）、および

（ i i ）I L - 1 2 およびアンタゴニスト抗 P D - L 1 抗体をコードする核酸を含むヘルパー依存性アデノウイルス（H D A d）

の投与を含む、前記医薬。

【請求項 5】

（ i ）腫瘍溶解性アデノウイルス（O n c A d）および（ i i ）I L - 1 2 およびアンタゴニスト抗 P D - L 1 抗体をコードする核酸を含むヘルパー依存性アデノウイルス（H D A d）を含む、がんの治療のために使用される医薬であって、治療がさらに、H E R 2 への特異的な結合が可能な抗原結合ドメインを含むキメラ抗原受容体（C A R）を含む少なくとも1つの細胞を投与することを含む、前記医薬。

【請求項 6】

I L - 1 2 およびアンタゴニスト抗 P D - L 1 抗体をコードする核酸を含むヘルパー依存性アデノウイルスが、さらにチミジンキナーゼをコードする核酸を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 7】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、アデノウイルス 5（A d 5）に由来する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 8】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、A d 5 によってコードされた E 1 A タンパク質と比較して低下した R b タンパク質への結合を呈示する E 1 A タンパク質をコードする、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 9】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、アミノ酸配列 L T C H E A C F（配列番号 5 2）が欠失した E 1 A タンパク質をコードする、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 10】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、アミノ酸配列の配列番号 3 4 を含むか、またはそれからなる E 1 A タンパク質をコードする、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 11】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、配列番号 5 5 またはコドン縮重の結果としての等価な配列に少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する核酸配列を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 12】

前記 C A R を含む少なくとも1つの細胞が、T細胞である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 13】

前記 C A R が、

L C - C R D 1 : 配列番号 1 0 ;

L C - C R D 2 : 配列番号 1 1 ;

L C - C R D 3 : 配列番号 1 2 を含む V L ドメイン ;

および

10

20

30

40

50

- H C - C R D 1 : 配列番号 1 3 ;  
 H C - C R D 2 : 配列番号 1 4 ;  
 H C - C R D 3 : 配列番号 1 5 を含む V H ドメイン ;  
 または  
 L C - C R D 1 : 配列番号 1 8 ;  
 L C - C R D 2 : 配列番号 1 9 ;  
 L C - C R D 3 : 配列番号 2 0 を含む V L ドメイン ;  
 および  
 H C - C R D 1 : 配列番号 2 1 ;  
 H C - C R D 2 : 配列番号 2 2 ;  
 H C - C R D 3 : 配列番号 2 3 を含む V H ドメイン ;  
 または  
 L C - C R D 1 : 配列番号 2 6 ;  
 L C - C R D 2 : 配列番号 2 7 ;  
 L C - C R D 3 : 配列番号 2 8 を含む V L ドメイン ;  
 および  
 H C - C R D 1 : 配列番号 2 9 ;  
 H C - C R D 2 : 配列番号 3 0 ;  
 H C - C R D 3 : 配列番号 3 1 を含む V H ドメイン ;  
 または  
 L C - C R D 1 : 配列番号 5 7 ;  
 L C - C R D 2 : 配列番号 5 8 ;  
 L C - C R D 3 : 配列番号 5 9 を含む V L ドメイン ;  
 および  
 H C - C R D 1 : 配列番号 6 0 ;  
 H C - C R D 2 : 配列番号 6 1 ;  
 H C - C R D 3 : 配列番号 6 2 を含む V H ドメイン  
 を含む抗原結合ドメインを含む、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の医薬。
- 【請求項 1 4】**  
 前記 C A R が、  
 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる V L、および配列番号 1 7  
 のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる V H ;  
 または  
 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる V L、および配列番号 2 5  
 のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる V H ;  
 または  
 配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる V L、および配列番号 3 3  
 のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる V H ;  
 または  
 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる V L、および配列番号 6 4  
 のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる V H  
 を含む抗原結合ドメインを含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬。
- 【請求項 1 5】**  
 チミジンキナーゼが、H S V - 1 チミジンキナーゼである、請求項 6 ~ 1 4 のいずれか  
 一項に記載の医薬。
- 【請求項 1 6】**  
 前記がんの治療が、  
 ( a ) 対象から少なくとも 1 つの細胞を単離すること ;  
 ( b ) がん細胞抗原に特異的な C A R、またはがん細胞抗原に特異的な C A R をコード  
 する核酸を発現するかまたは含むように、該少なくとも 1 つの細胞を改変すること、

10

20

30

40

50

(c) 任意選択で、改変された少なくとも1つの細胞を拡大すること、および;

(d) 該改変された少なくとも1つの細胞を対象に投与すること

を含む、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項17】

前記がんが、頭頸部がん、上咽頭癌(NPC)、子宮頸癌(CC)、中咽頭癌(OPC)、胃癌(GC)、肝細胞癌(HCC)および肺がんから選択される、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の開示は、細胞生物学、分子生物学、免疫学、ウイルス学、およびがん療法などの医学の分野に少なくとも関する。特定の実施態様において、本開示は、腫瘍溶解性ウイルス療法と免疫療法の使用を含む併用処置に関する。

【背景技術】

【0002】

頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)のための腫瘍溶解性ウイルス療法

HNSCCは、世界で6番目に高い発生率のがんである。局所進行性の再発性および転移性HNSCCの処置は、多くの場合、毒性比率に対する不利な効能によって制限され、転移性疾患を有する患者の生存期間中央値は1年未満のままである(ZandbergおよびStrome, Oral Oncology (2014) 50: 627~632)。HNSCCは、体の表面またはその近辺に存在する局所領域的な疾患であるため、アデノウイルスベクター(Ad)の最初の腫瘍内注射の影響を受けやすく、局所領域的な抗腫瘍免疫応答を促し、さらに全身性抗腫瘍免疫応答さえも促す(Liuら、Nature Clinical Practice Oncology (2007) 4: 101~117)。治療的導入遺伝子をコードする制限増殖型Ad(OncAd)または複製欠陥型Adの数々の臨床試験は、をHNSCCのAd遺伝子治療の安全性および実行可能性実証しているが、集中的な局所処置は、化学/放射線療法と組み合わせた場合でも遠位部位への転移を予防しなかったことから、改善された全生存を示すことができなかった(Liuら、上記)。OncAdは一般的に腫瘍内に投与されるが、転移した腫瘍への再標的化は不十分である(Koksiら、Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy (2015) 23: 1641~1652)。

【0003】

免疫調節性分子を発現するヘルパー依存性Ad(HDA d)を有するOncAd

アデノウイルスベースのベクター(Ad)は、様々な悪性細胞に感染して、高レベルの溶解性抗原と免疫原性導入遺伝子を発現できることから、がん遺伝子治療のための薬剤として魅力的である(Cerulloら、Advances in Cancer Research (2012) 115、265~318)。OncAdはがん細胞中で選択的に複製し、がん遺伝子治療のための臨床試験ではAdベースのベクターとして一般的に使用される。しかしながら、OncAdは、限定的な導入遺伝子に関するコード化能力しか有していない(約1.5kb)。ヘルパー依存性Ad(HDA d)は、ウイルスコード配列を欠いており、単一のベクター中に複数の導入遺伝子を挿入するための最大34kbのカーゴ能力が可能である(Suzukiら、Human Gene Therapy (2010) 21; 120~126)。HDA dベクターDNAはパッケージングシグナルをコードするため、OncAd複製機構はトランスで作用して、感染した腫瘍細胞内でOncAdとHDA dの両方を複製してパッケージングし、HDA d(コンビナトリアルアデノウイルスベクター: CA d - VEC; Farzadら、Molecular Therapy - Oncolytics (2014) 1、14008)によってコードされた腫瘍溶解性ウイルスと導入遺伝子の両方の生産および放出の複数サイクルをもたらす。

【0004】

CAR T細胞療法

近年、がん療法剤としてのT細胞の使用は、がん細胞抗原に向けられたキメラ抗原受容体の発現によって促進されつつある(CAR; Kershawら、Nature (2013) 13: 525

10

20

30

40

50

～541で総論されている)。CAR改変T細胞は、血液学的悪性腫瘍の処置に有望であることが示されているが(Garfallら、The New England Journal of Medicine (2015) 373:1040～1047)、固形腫瘍の処置ではそれほど有効がなく、これは、部分的に固形腫瘍の微小環境における高度に免疫抑制の性質の結果に起因する可能性がある(Quailら、Nature Medicine (2013) 19:1423～1437)。腫瘍部位における免疫抑制メカニズムのために、CAR T細胞は、1または2種の共刺激エンドドメインの発現にもかかわらず長期にわたり拡大し持続することができない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【文献】ZandbergおよびStrome, Oral Oncology (2014) 50:627～632

Liuら、Nature Clinical Practice Oncology (2007) 4:101～117

Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy (2015) 23:1641～1652

Cerulloら、Advances in Cancer Research (2012) 115、265～318

Suzukiら、Human Gene Therapy (2010) 21;120～126

Farzadら、Molecular Therapy - Oncolytics (2014) 1、14008

Kershawら、Nature (2013) 13:525～541

Garfallら、The New England Journal of Medicine (2015) 373:1040～1047

Quailら、Nature Medicine (2013) 19:1423～1437

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の開示は、コンビナトリアルがん療法を含む有効ながん療法に対する長年にわたる切実な必要性への解決法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

簡潔な要約

一形態において、本発明の開示は、

(i) 腫瘍溶解性ウイルス；

(ii) 免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス；および

(iii) がん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体(CAR)を含む少なくとも1つの細胞

を対象に投与することを含む、がんを処置する方法を提供する。

【0008】

がんを処置する方法で使用するための、(i) 腫瘍溶解性ウイルス、(ii) 免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス、および(iii) がん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体(CAR)を含む少なくとも1つの細胞の組合せも提供される。

【0009】

がんを処置する方法に使用するための医薬品の製造における、(i) 腫瘍溶解性ウイルス、(ii) 免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス、および(iii) がん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体(CAR)を含む少なくとも1つの細胞の使用も提供される。

【0010】

(i) 腫瘍溶解性ウイルス；および

(ii) がん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体(CAR)を含む少なくとも1つの細胞

を対象に投与することを含む、がんを処置する方法も提供される。

【0011】

がんを処置する方法で使用するための、(i) 腫瘍溶解性ウイルス、および(ii) が

10

20

30

40

50

ん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体 ( C A R ) を含む少なくとも1つの細胞の組合せも提供される。

【 0 0 1 2 】

がんを処置する方法に使用するための医薬品の製造における、( i ) 腫瘍溶解性ウイルス、および( i i ) がん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体 ( C A R ) を含む少なくとも1つの細胞の使用も提供される。

【 0 0 1 3 】

一部の実施態様において、C A R を含む細胞は、腫瘍溶解性ウイルスに特異的である。

( i ) 腫瘍溶解性ウイルス；および

( i i ) 腫瘍溶解性ウイルスに特異的な少なくとも1つの免疫細胞

を対象に投与することを含む、がんを処置する方法も提供される。

10

【 0 0 1 4 】

がんを処置する方法で使用するための、( i ) 腫瘍溶解性ウイルス、および( i i ) 腫瘍溶解性ウイルスに特異的な少なくとも1つの免疫細胞の組合せも提供される。

がんを処置する方法に使用するための医薬品の製造における、( i ) 腫瘍溶解性ウイルス、および( i i ) 腫瘍溶解性ウイルスに特異的な少なくとも1つの免疫細胞の使用も提供される。

【 0 0 1 5 】

一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍溶解性アデノウイルス ( O n c A d ) である。一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、アデノウイルス 5 ( A d 5 ) に由来する。一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、A d 5 によってコードされた E 1 A タンパク質と比較して低下した R b タンパク質への結合を呈示する E 1 A タンパク質をコードする。一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、アミノ酸配列 L T C H E A C F ( 配列番号 5 2 ) が欠失した E 1 A タンパク質をコードする。一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、アミノ酸配列の配列番号 3 4 を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる E 1 A タンパク質をコードする。一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、1つまたはそれより多くの転写因子のための1つまたはそれより多くの結合部位を有する核酸を含む。一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、S T A T 1 のための1つまたはそれより多くの結合部位を有する核酸を含む。

20

30

【 0 0 1 6 】

一部の実施態様において、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、ヘルパー依存性アデノウイルス ( H D A d ) である。一部の実施態様において、免疫調節因子は、エフェクター免疫応答のアゴニストまたは免疫調節応答のアンタゴニストから選択される。一部の実施態様において、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、I L - 1 2 および/またはアンタゴニスト抗 P D - L 1 抗体をコードする核酸を含む。一部の実施態様において、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、非毒性因子の細胞傷害性の形態への変換を触媒することが可能な酵素をコードする核酸を含む。一部の実施態様において、酵素は、チミジンキナーゼ、シトシンデアミナーゼ、ニトロレダクターゼ、シトクロム P 4 5 0、カルボキシペプチダーゼ G 2、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、ホースラディッシュペルオキシダーゼおよびカルボキシルエステラーゼから選択される。一部の実施態様において、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、チミジンキナーゼをコードする核酸を含む。

40

【 0 0 1 7 】

一部の実施態様において、がん細胞抗原に特異的な C A R を含む少なくとも1つの細胞は、T細胞である。一部の実施態様において、C A R は、H E R 2 への特異的な結合が可能な抗原結合ドメインを含む。一部の実施態様において、C A R は、

L C - C R D 1 : 配列番号 1 0 ;

L C - C R D 2 : 配列番号 1 1 ;

L C - C R D 3 : 配列番号 1 2 を含む V L ドメイン ;

50

および

HC - CRD 1 : 配列番号 13 ;  
 HC - CRD 2 : 配列番号 14 ;  
 HC - CRD 3 : 配列番号 15 を含む VH ドメイン ;

または

LC - CRD 1 : 配列番号 18 ;  
 LC - CRD 2 : 配列番号 19 ;  
 LC - CRD 3 : 配列番号 20 を含む VL ドメイン ;

および

HC - CRD 1 : 配列番号 21 ;  
 HC - CRD 2 : 配列番号 22 ;  
 HC - CRD 3 : 配列番号 23 を含む VH ドメイン ;

10

または

LC - CRD 1 : 配列番号 26 ;  
 LC - CRD 2 : 配列番号 27 ;  
 LC - CRD 3 : 配列番号 28 を含む VL ドメイン ;

および

HC - CRD 1 : 配列番号 29 ;  
 HC - CRD 2 : 配列番号 30 ;  
 HC - CRD 3 : 配列番号 31 を含む VH ドメイン ;

20

または

LC - CRD 1 : 配列番号 57 ;  
 LC - CRD 2 : 配列番号 58 ;  
 LC - CRD 3 : 配列番号 59 を含む VL ドメイン ;

および

HC - CRD 1 : 配列番号 60 ;  
 HC - CRD 2 : 配列番号 61 ;  
 HC - CRD 3 : 配列番号 62 を含む VH ドメイン

を含む抗原結合ドメインを含む。

【 0018 】

30

一部の実施態様において、CARは、

配列番号 16 に少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、95 % またはそれより大きい配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる VL、および配列番号 17 に少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、95 % またはそれより大きい配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる VH ;

または

配列番号 24 に少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、95 % またはそれより大きい配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる VL、および配列番号 25 に少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、95 % またはそれより大きい配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる VH ;

40

または

配列番号 32 に少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、95 % またはそれより大きい配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる VL、および配列番号 33 に少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、95 % またはそれより大きい配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる VH ;

または

配列番号 63 に少なくとも 75 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、または

50

それからなるV L、および配列番号64に少なくとも75%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるV Hを含む抗原結合ドメインを含む。

【0019】

一部の実施態様において、本方法は、加えて、

(a) 対象から少なくとも1つの細胞を単離することであって、具体的な実施態様において、細胞は免疫細胞である、単離すること；

(b) がん細胞抗原に特異的なCAR、またはがん細胞抗原に特異的なCARをコードする核酸を発現するかまたは含むように、少なくとも1つの細胞を改変すること、

(c) 任意選択で、改変された少なくとも1つの細胞を拡大すること、および；

(d) 改変された少なくとも1つの細胞を対象に投与することであって、具体的な実施態様において、改変された細胞は、投与のとき、がん療法のための1つまたはそれより多くの他の薬剤と共に対象に提供される、投与することを含む。

10

【0020】

一部の実施態様において、がんを処置する方法は、

(a) 対象から少なくとも1つの細胞を単離すること；

(b) がん細胞抗原に特異的なCAR、またはがん細胞抗原に特異的なCARをコードする核酸を発現するかまたは含むように、少なくとも1つの細胞を改変すること、

(c) 任意選択で、改変された少なくとも1つの細胞を拡大すること、および；

(d) 改変された少なくとも1つの細胞を対象に投与すること

を含む。

20

【0021】

一部の実施態様において、がんを処置する方法は、

(a) 対象から免疫細胞を単離すること；

(b) 腫瘍溶解性ウイルスのペプチドを提示する抗原提示細胞(APC)の存在下での培養によって免疫細胞を刺激することを含む方法によって、腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞の集団を生成または拡大すること、および；

(c) 腫瘍溶解性ウイルスに特異的な少なくとも1つの免疫細胞を対象に投与することを含む。

30

【0022】

一部の実施態様において、がんは、頭頸部がん、上咽頭癌(NPC)、子宮頸癌(CC)、中咽頭癌(OPC)、胃癌(GC)、肝細胞癌(HCC)および肺がんから選択される。

【0023】

本発明の開示はまた、アミノ酸配列の配列番号34を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になるE1Aタンパク質をコードする腫瘍溶解性アデノウイルス(OncAd)も提供する。

【0024】

本発明の開示はまた、STAT1のための1つまたはそれより多くの結合部位を有する核酸を含む腫瘍溶解性アデノウイルス(OncAd)も提供する。一部の実施態様において、OncAdは、配列番号51またはコドン縮重の結果としての等価な配列に少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%またはそれより大きい配列同一性を有する核酸配列を含む。

40

【0025】

配列番号55またはコドン縮重の結果としての等価な配列に少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%またはそれより大きい配列同一性を有する核酸配列を含むOncAdも提供される。一部の実施態様において、OncAdは、アミノ酸配列の配列番号34を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になるE1Aタンパク質をコードする。

50

## 【 0 0 2 6 】

本発明の開示はまた、I L - 1 2 および / またはアンタゴニスト抗 P D - L 1 抗体をコードする核酸を含むヘルパー依存性アデノウイルス ( H D A d ) も提供する。一部の実施態様において、H D A d は、加えて、非毒性因子の細胞傷害性の形態への変換を触媒することが可能な酵素をコードする核酸を含む。一部の実施態様において、酵素は、チミジンキナーゼ、シトシンデアミナーゼ、ニトロレダクターゼ、シトクロム P 4 5 0、カルボキシペプチダーゼ G 2、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、ホースラディッシュペルオキシダーゼおよびカルボキシエステラーゼから選択される。

## 【 0 0 2 7 】

一部の実施態様において、H D A d は、加えて、チミジンキナーゼをコードする核酸を含む。H D A d 核酸が I L - 1 2 および抗 P D - L 1 抗体をコードする場合において、それぞれの発現配列は、同じ調節配列によって調節されてもよいし、またはそうでなくてもよい。H D A d 核酸が I L - 1 2 および抗 P D - L 1 抗体の両方をコードする場合において、H D A d 核酸上での位置は、あらゆる好適な立体配置の位置であってもよく、例えば 5 ' から 3 ' 方向で、I L - 1 2 をコードする核酸領域は、抗 P D - L 1 抗体をコードする核酸領域の上流または下流のいずれかにある。

## 【 0 0 2 8 】

本発明の開示はまた、

L C - C R D 1 : 配列番号 1 0 ;

L C - C R D 2 : 配列番号 1 1 ;

L C - C R D 3 : 配列番号 1 2 を含む V L ドメイン ;

および

H C - C R D 1 : 配列番号 1 3 ;

H C - C R D 2 : 配列番号 1 4 ;

H C - C R D 3 : 配列番号 1 5 を含む V H ドメイン ;

または

L C - C R D 1 : 配列番号 1 8 ;

L C - C R D 2 : 配列番号 1 9 ;

L C - C R D 3 : 配列番号 2 0 を含む V L ドメイン ;

および

H C - C R D 1 : 配列番号 2 1 ;

H C - C R D 2 : 配列番号 2 2 ;

H C - C R D 3 : 配列番号 2 3 を含む V H ドメイン ;

または

L C - C R D 1 : 配列番号 2 6 ;

L C - C R D 2 : 配列番号 2 7 ;

L C - C R D 3 : 配列番号 2 8 を含む V L ドメイン ;

および

H C - C R D 1 : 配列番号 2 9 ;

H C - C R D 2 : 配列番号 3 0 ;

H C - C R D 3 : 配列番号 3 1 を含む V H ドメイン ;

または

L C - C R D 1 : 配列番号 5 7 ;

L C - C R D 2 : 配列番号 5 8 ;

L C - C R D 3 : 配列番号 5 9 を含む V L ドメイン ;

および

H C - C R D 1 : 配列番号 6 0 ;

H C - C R D 2 : 配列番号 6 1 ;

H C - C R D 3 : 配列番号 6 2 を含む V H ドメイン

を含む抗原結合ドメインを含むキメラ抗原受容体 ( C A R ) も提供する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 9 】

一部の実施態様において、CARは、

配列番号16に少なくとも75%、80%、85%、90%、95%またはそれより大きい配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になるVL、および配列番号17に少なくとも75%、80%、85%、90%、95%またはそれより大きい配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になるVH；

または

配列番号24に少なくとも75%、80%、85%、90%、95%またはそれより大きい配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるVL、および配列番号25に少なくとも75%、80%、85%、90%、95%またはそれより大きい配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になるVH；

または

配列番号32に少なくとも75%、80%、85%、90%、95%またはそれより大きい配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるVL、および配列番号33に少なくとも75%、80%、85%、90%、95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になるVH；

または

配列番号63に少なくとも75%、80%、85%、90%、95%またはそれより大きい配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるVL、および配列番号64に少なくとも75%、80%、85%、90%、95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になるVHを含む抗原結合ドメインを含む。

## 【 0 0 3 0 】

本発明の開示はまた、本発明の開示に係る、腫瘍溶解性アデノウイルス(OncAd)、ヘルパー依存性アデノウイルス(HDA d)、またはキメラ抗原受容体(CAR)をコードする、1つまたは複数の核酸、任意選択で単離された1つまたは複数の核酸も提供する。

## 【 0 0 3 1 】

本発明の開示はまた、腫瘍溶解性アデノウイルス(OncAd)、ヘルパー依存性アデノウイルス(HDA d)、キメラ抗原受容体(CAR)、または本発明の開示に係る1つまたは複数の核酸を含む細胞も提供する。

## 【 0 0 3 2 】

本発明の開示はまた、腫瘍溶解性アデノウイルス(OncAd)、ヘルパー依存性アデノウイルス(HDA d)、キメラ抗原受容体(CAR)；本発明の開示に係る1つまたは複数の核酸または細胞を含む医薬組成物であって、医薬的に許容される担体、希釈剤、賦形剤またはアジュバントを伴っていてもよいし、またはそれに含まれていてもよい、上記医薬組成物も提供する。

## 【 0 0 3 3 】

本発明の開示はまた、腫瘍溶解性アデノウイルス(OncAd)、ヘルパー依存性アデノウイルス(HDA d)、キメラ抗原受容体(CAR)、本発明の開示に係る1つまたは複数の核酸、細胞または医薬組成物を対象に投与することを含む、がんを処置する方法も提供する。

## 【 0 0 3 4 】

本発明の開示はまた、がんを処置する方法で使用するための、腫瘍溶解性アデノウイルス(OncAd)、ヘルパー依存性アデノウイルス(HDA d)、キメラ抗原受容体(CAR)、本発明の開示に係る1つまたは複数の核酸、細胞または医薬組成物も提供する。

## 【 0 0 3 5 】

本発明の開示はまた、がんを処置するための医薬品の製造における、腫瘍溶解性アデノ

10

20

30

40

50

ウイルス（OncAd）、ヘルパー依存性アデノウイルス（HDAd）、キメラ抗原受容体（CAR）、本発明の開示に係る1つまたは複数の核酸、細胞または医薬組成物の使用も提供する。

【0036】

一部の実施態様において、本発明の開示の様々な形態によれば、がんは、頭頸部がん、上咽頭癌（NPC）、子宮頸癌（CC）、中咽頭癌（OPC）、胃癌（GC）、肝細胞癌（HCC）および肺がんから選択される。

【0037】

本発明の開示はまた、予め決定された量の、腫瘍溶解性アデノウイルス（OncAd）、ヘルパー依存性アデノウイルス（HDAd）、キメラ抗原受容体（CAR）、本発明の開示に係る1つまたは複数の核酸、細胞または医薬組成物を含むパーツのキットも提供する。

10

【0038】

〔詳細な説明〕

本発明の開示は、がんの処置のための複数の治療剤の併用に関する。特定には、(i)腫瘍溶解性ウイルス、(ii)免疫調節因子を提供するウイルス、および(iii)がん細胞抗原に特異的なCARを有する免疫細胞（例えばT細胞）が、がん療法として組み合わせて使用される。治療剤を組み合わせ、薬剤のいずれか1つが単独で使用される場合に見られる作用と比較して改善された処置作用を提供する。特定の実施態様において、3つの治療剤のうち少なくとも2つは、相加的に作用してがんを処置し、それに対して、他の実施態様において、3つの異なる治療剤のうち少なくとも2つは相乗的に作用して、がんを処置する。

20

【0039】

いかなる特定の理論にも縛られることは望まないが、改善された処置作用は、CAR-T細胞の増殖と活性に好都合な免疫環境を提供することと共に、腫瘍溶解性ウイルス療法（例えば固形腫瘍の有効な処置）およびCAR-T細胞療法（例えばびまん性/転移がんの有効な処置）の有利な特徴を組み合わせることによって達成されることが考えられる。

【0040】

#### 腫瘍溶解性ウイルス

本発明の開示は、腫瘍溶解性ウイルスを採用する。がんを処置するための腫瘍溶解性ウイルスおよびその使用は、例えば、その全体が参照により組み入れられるChioccaおよびRabkin Cancer Immunol Res (2014) 2(4):295~300で総論されている。

30

【0041】

腫瘍溶解性ウイルスは、がん細胞中で複製し、がん細胞の溶解を引き起こす。しばしば腫瘍溶解性ウイルスは、非がん性細胞に対してがん細胞に選択的であり、例えば、腫瘍溶解性ウイルスは一般的に、非分裂細胞より優先して分裂細胞中で複製する。したがって腫瘍溶解性ウイルスは、正常な非がん性細胞/組織に実質的なダメージを与えずに、選択的にがん細胞を致死させ腫瘍を破壊するのに有用である。

【0042】

腫瘍溶解性ウイルス療法は、数々の有利な特徴を伴う。腫瘍溶解性ウイルスはしばしば、数々の腫瘍形成性経路を標的化し、細胞傷害性に関する複数のメカニズムを使用し、耐性が生じる機会を最小化する。上述したように、腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍中で選択的に複製し非病原性であるため、最小の毒性を呈示する。腫瘍におけるウイルス用量も、ウイルスの複製のために長期にわたり増加し、腫瘍溶解性ウイルスは、例えば薬物に対する感受性操作することによって、安全性が改善するように遺伝学的に操作することもできる。

40

【0043】

腫瘍溶解性ウイルスには、以下の2つの主要なクラスがある：

(i)天然にがん細胞で優先的に複製するウイルスであって、これは、自然の抗ウイルスシグナル伝達への感受性または腫瘍形成性のシグナル伝達経路への依存性が高いことにしばしば起因して、ヒトにおいて非病原性であるウイルスであり、例えば、自律性パルボ

50

ウイルス、粘液腫ウイルス（MYXV；ポックスウイルス）、ニューカッスル病ウイルス（NDV；パラミクソウイルス）、レオウイルス、およびセネカバレーウイルス（SVV；ピコルナウイルス）などが挙げられる；

（ii）がん細胞ではなく正常な細胞での複製に必要な、例えば遺伝子中の突然変異／欠失で遺伝子操作されたウイルスであって、例えば、アデノウイルス（Ad）、単純疱疹ウイルス（HSV）、ワクシニアウイルス（VV）、および水疱性口内炎ウイルス（VSV；ラブドウイルス）などが挙げられ；またはワクチンベクターとして使用するために遺伝子操作されたウイルスであって、例えば、麻疹ウイルス（MV；パラミクソウイルス）、ポリオウイルス（PV；ピコルナウイルス）、およびVV（ポックスウイルス）などが挙げられる。

10

【0044】

遺伝子操作としては、がん細胞に対する選択性の強化、安全性を提供したり、および／またはウイルス親和性を改変したりするための、機能的な配列の挿入／変更を挙げることができる。

【0045】

例えば、腫瘍溶解性ウイルスは、標的細胞においてウイルスの翻訳のみを許容する組織特異的な内部リボソーム進入部位（IRES）が導入されるように、および／またはmiRNAs／miRNA応答エレメント（MRE）が導入されるように遺伝子操作されていてもよく、そのようにすることで、健康な細胞または特定の組織と腫瘍細胞との間の差次的なmiRNA発現は、ウイルスが健康な細胞／組織を標的化しないようにすることができる。また腫瘍溶解性ウイルスは、細胞または組織特異的な調節領域、例えばプロモーター／エンハンサー（例えば腫瘍細胞特異的プロモーター）の制御下でウイルスゲノムの転写が起こるように操作されていてもよい。一部の実施態様において、本発明の開示に係る腫瘍溶解性ウイルスは、このような目的のための1つまたはそれより多くの改変を含んでいてもよい。

20

【0046】

ウイルスはまた、例えば、腫瘍細胞を標的化するおよび／または健康な細胞／組織を脱標的化するように、ウイルス受容体／外殻タンパク質の改変を介して、形質導入の標的化のために改変されてもよい。

【0047】

腫瘍溶解性ウイルスは、上記のChioccaおよびRabkinで記載されたように、対象における抗腫瘍溶解性ウイルス応答（例えば抗ウイルス抗体による中和）および肝臓での捕捉を最小化し、腫瘍送達を最大化するような方法で投与されてもよい。例えば、腫瘍溶解性ウイルスは、例えば間葉系間質細胞、骨髄由来サブレッサー細胞（MDS-C）、神経幹細胞、T細胞、サイトカイン誘導キラー細胞、または放射線照射された腫瘍細胞中の細胞担体に投与されてもよいし、またはナノ粒子でコーティングされてもよい。

30

【0048】

一部の実施態様において、本発明の開示の腫瘍溶解性ウイルスは、例として、アデノウイルス（Ad）、単純疱疹ウイルス（HSV）、ワクシニアウイルス（VV）、水疱性口内炎ウイルス（VSV）；自律性パルボウイルス、粘液腫ウイルス（MYXV）、ニューカッスル病ウイルス（NDV）、レオウイルス、セネカバレーウイルス（SVV）麻疹ウイルス、レトロウイルス、インフルエンザウイルス、シンドビスウイルス（SINV）またはポックスウイルスであるかもしくはそれに由来する。一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、ワクシニアウイルスではない。一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、ワクシニアウイルスJX-594ではない。

40

【0049】

本明細書で使用されるように、参照ウイルス「由来の」腫瘍溶解性ウイルスは、参照ウイルスが有する核酸配列またはアミノ酸配列を含む。一部の実施態様において、参照ウイルス「由来の」腫瘍溶解性ウイルスは、参照ウイルスが有する1つまたはそれより多くの遺伝子を含む。一部の実施態様において、「由来の」腫瘍溶解性ウイルスは、参照ウイル

50

スによってコードされた1つまたはそれより多くのタンパク質をコードする。

【0050】

一部の実施態様において、参照ウイルスに由来する腫瘍溶解性ウイルスは、参照ウイルスの1つまたはそれより多くの機能的なエレメントをコードする核酸配列を含んでいてもよい。「機能的なエレメント」は、例えば、転写調節因子（例えばプロモーター/エンハンサー）、転写後プロセシングの調節因子、翻訳調節因子、転写後プロセシングの調節因子、応答エレメント、反復配列、またはウイルスタンパク質であってもよい。一部の実施態様において、参照ウイルスに由来する腫瘍溶解性ウイルスは、参照ウイルスの1つまたはそれより多くの遺伝子、またはそれによってコードされたタンパク質を含んでいてもよい。

10

【0051】

一部の実施態様において、本発明の開示の腫瘍溶解性ウイルスは、アデノウイルス（OncAd）であるかまたはそれに由来する。OncAdは、例えば、その全体が参照により組み入れられるLarsonら、Oncotarget. (2015) 6 (24) : 19976 ~ 19989で総論されている。

【0052】

一部の実施態様において、OncAdは、A、B、C、D、E、FまたはG種ヒトアデノウイルス（すなわちHAdV-A、HAdV-B、HAdV-C、HAdV-D、HAdV-E、HAdV-FまたはHAdV-G）であるかまたはそれに由来する。一部の実施態様において、OncAdは、C種ヒトアデノウイルスであるかまたはそれに由来する。一部の実施態様において、OncAdは、Ad5、Ad2、Ad1、Ad6またはAd57であるかまたはそれに由来する。

20

【0053】

一部の実施態様において、OncAdは、制限増殖型アデノウイルス（またはCRA d）である。

一部の実施態様において、OncAdは、例えばOncAdの元となるアデノウイルスの遺伝学的改変の結果として、非がん性細胞に感染する、その中で複製する、および/またはそれを溶解させる能力が低下している（同等のがん性細胞に感染する/その中で複製する、および/またはそれを溶解させる能力と比較して）。

【0054】

一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、1つまたはそれより多くのタンパク質をコードする配列に対する改変を含む。一部の実施態様において、改変は、コードされたタンパク質の生産または活性を変更する。一部の実施態様において、改変は、タンパク質の短縮化または欠失である。

30

【0055】

一部の実施態様において、OncAdは、アデノウイルス初期タンパク質への改変を含む。一部の実施態様において、改変は、E1Aタンパク質をコードする領域への改変である。一部の実施態様において、OncAdは、野生型E1Aタンパク質（例えばOncAdの元となるアデノウイルスによってコードされたE1A）と比較してRbタンパク質に結合する能力が低下したE1Aタンパク質をコードする。一部の実施態様において、OncAdは、アミノ酸配列LTCH EACF（配列番号52）が欠失したE1Aタンパク質をコードする。アミノ酸配列LTCH EACF（配列番号52）が欠失したE1Aタンパク質をコードするOncAdの例は、配列番号55に示されるOnc5 / 3Ad2E124である。

40

【0056】

一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、配列番号34に少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になるE1Aタンパク質をコードする。

50

## 【 0 0 5 7 】

一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、1つまたはそれより多くの転写因子のための1つまたはそれより多くの結合部位を提供する核酸配列を含む。一部の実施態様において、転写因子は、活性化転写因子（すなわち転写活性化因子）である。1つまたはそれより多くの転写因子のための1つまたはそれより多くの結合部位は、好ましくは、1つまたはそれより多くの機能的なエレメント（例えばウイルスタンパク質）をコードする核酸配列に対して上流に（すなわち5'側に）提供される。

## 【 0 0 5 8 】

一部の実施態様において、転写因子は、同等の非がん性細胞（例えば同じ組織/細胞型由来の非がん性細胞）と比較して、がん性細胞において発現が増加した、または活性が増加した転写因子である。

10

## 【 0 0 5 9 】

本明細書において、「発現」は、遺伝子発現を指す場合もあるし、またはタンパク質発現を指す場合もある。遺伝子発現は、当業者公知の様々な手段によって、例えば定量リアルタイムPCR（qRT-PCR）によってmRNAのレベルを測定すること、またはレポーターベースの方法によって測定することができる。同様に、タンパク質発現は、様々な当業界において周知の方法によって、例えば抗体ベースの方法によって、例えばウェスタンブロット、免疫組織化学、免疫細胞化学、フローサイトメトリー、ELISA、ELISPOT、またはレポーターベースの方法によって測定することができる。

## 【 0 0 6 0 】

1つまたはそれより多くの転写因子のための1つまたはそれより多くの結合部位を含むOncAdの例は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられるRojasら、2010 Mol Ther 18 1960-1971に記載のICOVIR15である。ICOVIR15は、転写因子E2Fのための8つの結合部位を含む。

20

## 【 0 0 6 1 】

一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、その遺伝子もしくはタンパク質発現または細胞中での活性が、免疫細胞によって生産または発現される因子に応答して上方調節される転写因子のための1つまたはそれより多くの結合部位を含む。一部の実施態様において、免疫細胞によって生産または発現される因子は、エフェクター免疫細胞、例えばCD8+細胞傷害性Tリンパ球（CTL）、CD4+Tヘルパー1（TH1）細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞またはナチュラルキラーT（NKT）細胞によって生産された少なくとも1つのサイトカイン/ケモカイン、またはその細胞表面で発現されるタンパク質であってもよい。

30

## 【 0 0 6 2 】

一部の実施態様において、本発明の開示の腫瘍溶解性ウイルスは、STAT転写因子のための1つまたはそれより多くの結合部位を含む。一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、STAT1のための1つまたはそれより多くの結合部位を含む。本明細書に記載されるICOSTAT OncAdは、STAT1のための8つの結合部位を有し、STAT1は、IFNによって上方調節されることが公知である。特定の実施態様において、がん細胞に対する宿主の免疫応答がインサイチュで腫瘍溶解性ウイルスの複製を促進すると予想されるため、ICOSTATは、がんにとって特に有効な処置である。

40

## 【 0 0 6 3 】

一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、STAT1のための1つより多くの結合部位、例えばSTAT1のための少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、または10個の結合部位を含む。一部の実施態様において、STAT1のための結合部位は、配列TTCCGGGA（配列番号53）、またはTTCTCGGA（配列番号54）を含んでいてもよいし、またはそれからなるもしくはそれから本質的になっていてもよい。一部の実施態様において、本発明の開示の腫瘍溶解性ウイルスは、配列TTCCGGGA（配列番号53）またはTTCTCGGA（配列番号54）の1つまたはそれより多くのコピーを含む。

50

## 【 0 0 6 4 】

一部の実施態様において、本発明の開示に係る腫瘍溶解性ウイルスは、配列番号 5 1 またはコドン縮重の結果としての等価な配列に少なくとも 6 0 %、6 1 %、6 2 %、6 3 %、6 4 %、6 5 %、6 6 %、6 7 %、6 8 %、6 9 %、7 0 %、7 1 %、7 2 %、7 3 %、7 4 %、7 5 %、7 6 %、7 7 %、7 8 %、7 9 %、8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる。

## 【 0 0 6 5 】

一部の実施態様において、本発明の開示に係る腫瘍溶解性ウイルスは、配列番号 5 5 またはコドン縮重の結果としての等価な配列に少なくとも 6 0 %、6 1 %、6 2 %、6 3 %、6 4 %、6 5 %、6 6 %、6 7 %、6 8 %、6 9 %、7 0 %、7 1 %、7 2 %、7 3 %、7 4 %、7 5 %、7 6 %、7 7 %、7 8 %、7 9 %、8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % または 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる。

10

## 【 0 0 6 6 】

一部の実施態様において、本発明の開示に係る腫瘍溶解性ウイルスは、配列番号 5 5 に示される核酸を含むか、それからなるまたはそれから本質的になる腫瘍溶解性ウイルスによってコードされたタンパク質と同じタンパク質をコードする。一部の実施態様において、本発明の開示に係る腫瘍溶解性ウイルスは、配列番号 5 1 に示される核酸を含むか、それからなるまたはそれから本質的になる腫瘍溶解性ウイルスによってコードされたタンパク質と同じタンパク質をコードする。

20

## 【 0 0 6 7 】

免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス

本発明の開示は、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスを採用する。ウイルスは、免疫調節因子を送達するためのベクターとして作用する。特定の実施態様において、ウイルスは、1 つより多くの免疫調節因子をコードする核酸を含む。

## 【 0 0 6 8 】

細胞（例えば初代ヒト免疫細胞）に免疫調節因子をコードする核酸を導入することが可能なあらゆるウイルスを使用することができる。好適なウイルスとしては、ガンマレトロウイルス（例えばマウス白血病ウイルス（MLV）由来ベクター）、レンチウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ワクシニアウイルスおよびヘルペスウイルス、例えば、両方ともその全体が参照により組み入れられる Mausら、Annu Rev Immunol (2014) 32 : 189 ~ 225 または Morgan および Boyerinas、Biomedicines 2016 年 4 月 9 日に記載されたようなものが挙げられる。一部の実施態様において、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、アデノウイルス、レンチウイルス、レトロウイルス、またはヘルペスウイルスであるかまたはそれに由来する。

30

## 【 0 0 6 9 】

一部の実施態様において、少なくとも 1 つの免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、少なくとも 1 つの免疫調節因子をコードする核酸を含む腫瘍溶解性ウイルスである。

40

## 【 0 0 7 0 】

本発明の開示に係る免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスによってコードされた免疫調節因子は、好ましくは、対象におけるがんに対する免疫応答、特定には細胞媒介免疫応答が容易になるように選択される。一実施態様において、免疫調節因子は、エフェクター免疫細胞（例えばCTL、TH1細胞、NK細胞またはNKT細胞）の活性化、補充、増殖、活性および/または生存にとって好都合な条件を提供する。

## 【 0 0 7 1 】

一部の実施態様において、免疫調節因子は、エフェクター免疫応答のアゴニスト、例え

50

ば、エフェクター免疫細胞の活性化、補充、増殖、活性および/または生存を促進するサイトカインもしくはケモカイン（例えばIL-2、IL-7、IL-17、IL-12、IL-21、IL-15、MIP-1 またはRANTES）、共刺激受容体のためのアゴニスト抗体（例えば4-1BB、OX40、CD28、CD27、ICOS、CD30またはGITR）、または共刺激受容体のためのリガンド（例えば4-1BBL、OX40L、CD80、CD86、CD70、ICOSL、CD30LまたはGITRL）であってもよい。一部の実施態様において、エフェクター免疫応答のアゴニストは、免疫チェックポイント阻害剤のアンタゴニスト、または免疫チェックポイント阻害剤のアンタゴニストリガンド、例えばPD-L1、PD-L2、PD-1、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、Gal-9、TIGIT、VISTAもしくはBTLAに対するアンタゴニスト抗体、またはエフェクター免疫応答のアンタゴニストであるサイトカイン/ケモカインのアンタゴニスト、例えばTGF（すなわちアンタゴニスト抗TGF抗体または可溶性/デコイTGF受容体）であってもよい。一部の実施態様において、エフェクター免疫応答のアゴニストは、T細胞およびNK細胞などのバスタンダーエフェクター免疫細胞と結合してそれを利用する分子であってもよい。

#### 【0072】

一部の実施態様において、免疫調節因子は、免疫調節応答のアンタゴニスト、例えば、免疫調節性細胞、例えば調節性T細胞（Treg）および/または骨髄由来サプレッサー細胞（MDSC）、例えばCCL9、CXCL10、CCL20、CCL22の活性化、補充、増殖、活性および/または生存を促進するサイトカイン/ケモカインのアンタゴニストであってもよい。

#### 【0073】

一部の実施態様において、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、加えて、さらなる機能的な配列をコードする核酸を含んでいてもよい。例えば、ウイルスは、感染細胞の成長/増殖/生存を低下させるためのタンパク質、または感染細胞を所与の薬剤での処置に対して感受性にするためのタンパク質、または免疫細胞浸潤を容易にするために腫瘍構造を崩壊させるためのタンパク質（例えば腫瘍マトリックスを消化するための酵素）をコードする核酸を含んでいてもよい。

#### 【0074】

一部の実施態様において、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、加えて、非毒性因子の細胞傷害性の形態への変換を触媒することが可能な酵素をコードする核酸を含む。酵素は、非毒性のプロドラッグの、その活性な細胞傷害性の形態への変換を触媒することができる。

#### 【0075】

酵素/プロドラッグ系は当業界において周知であり、その例としては、その全体が参照により組み入れられるMalekshahら、Curr Pharmacol Rep. (2016) 2(6): 299~308に記載されるものが挙げられる。非毒性のプロドラッグ、その活性な細胞傷害性の形態、および非毒性のプロドラッグのその活性な細胞傷害性の形態への変換を触媒することが可能な酵素の例は、Malekshahらの図2に示される。

#### 【0076】

一部の実施態様において、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、加えて、チミジンキナーゼ、シトシンデアミナーゼ、ニトロレダクターゼ、シトクロムP450、カルボキシペプチダーゼG2、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、ホースラディッシュペルオキシダーゼおよび/またはカルボキシルエステラーゼをコードする核酸を含む。

#### 【0077】

例えば、ウイルスは、ウイルスを発現する細胞をガンシクロビル（GCV）、アシクロビル（ACV）および/またはバラシクロビルでの処置に対して感受性にするために、チミジンキナーゼをコードする核酸を含んでいてもよい。ウイルスは、ウイルスを発現する細胞を、シトシンデアミナーゼによって5-フルオロウラシル（5-FU）に変換される5-フルオロシトシン（5-FC）での処置に対して感受性にするために、シトシンデア

10

20

30

40

50

ミナーゼをコードする核酸を含んでいてもよい。ウイルスは、ウイルスを発現する細胞を C B 1 9 5 4、ニトロ - C B I - D E I および / または P R - 1 0 4 A での処置に対して感受性にするために、ニトロレダクターゼをコードする核酸を含んでいてもよい。ウイルスは、ウイルスを発現する細胞をオキサアザホスホリン (例えばシクロホスファミドまたはイフォスファミド) での処置に対して感受性にするために、シトクロム P 4 5 0 をコードする核酸を含んでいてもよい。ウイルスは、ウイルスを発現する細胞をナイトロジェンマスタードベースの薬物 (例えば C M D A または Z D 2 7 6 7 P) での処置に対して感受性にするために、カルボキシペプチダーゼ G 2 をコードする核酸を含んでいてもよい。ウイルスは、ウイルスを発現する細胞を 6 - メチルプリン 2 - デオキシリボシドおよび / またはフルダラピン (例えば 6 - メチルプリン - 2 ' - デオキシリボシド ( M e P - d R )、2 - F - 2 ' - デオキシアデノシン ( F - d A d o ) またはアラビノフラノシル - 2 - F - アデニンモノホスフェート ( F - a r a A M P ) での処置に対して感受性にするために、プリンヌクレオシドホスホリラーゼをコードする核酸を含んでいてもよい。ウイルスは、ウイルスを発現する細胞をインドール - 3 - 酢酸 ( I A A ) での処置に対して感受性にするために、ホースラディッシュペルオキシダーゼをコードする核酸を含んでいてもよい。ウイルスは、ウイルスを発現する細胞をイリノテカンでの処置に対して感受性にするために、カルボキシルエステラーゼをコードする核酸を含んでいてもよい。

【 0 0 7 8 】

一部の実施態様において、ウイルスは、増殖因子のアンタゴニストをコードする核酸を含んでいてもよい。

一部の実施態様において、ウイルスは、ヘルパー依存性アデノウイルス ( H D A d ) であってもよい。H D A d は、例えば、その全体が参照により組み入れられる Rosewell ら、J Genet Syndr Gene Ther ( 2 0 1 1 ) Suppl 5 : 0 0 1 で総論されている。

【 0 0 7 9 】

H D A d はウイルスタンパク質のコード配列を欠いているため、目的のコード配列を形質導入するための大きいキャパシティー (最大 3 7 K b ) を有する。H D A d は非統合型であり、細胞周期とは独立して多種多様の細胞型を効率的に形質導入することができ、慢性的な毒性を生じることなく長期の導入遺伝子発現を媒介する。

【 0 0 8 0 】

H D A d は、ゲノム複製 (逆方向末端反復 ( I T R ) ) およびキャプシド化 ( ) に必要なシス作用性ウイルスエレメントのみを含み、したがって伝播に関してヘルパーウイルス依存性である。細胞がヘルパーウイルスと H D A d の両方に感染すると、ヘルパーウイルス複製機構がトランスで作用して、H D A d を複製してパッケージングする。

【 0 0 8 1 】

本発明の開示の特定の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、O n c A d であり、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、H D A d であり、O n c A d および H D A d は、がんの細胞中で同時感染して複製することができる。

【 0 0 8 2 】

H D A d の O n c A d の補助への依存は、免疫調節因子の高度に局在化した発現を提供する。すなわち、H D A d は、O n c A d で同時感染した細胞中でのみ増殖でき、これは O n c A d ががん細胞における複製に選択的であることを意味することから、H D A d によってコードされた因子の発現はがん細胞 / 組織に限定され、副作用が最小化される。

【 0 0 8 3 】

さらに、O n c A d および H D A d は腫瘍細胞を効率的に標的化し感染することから、それらの細胞における免疫調節因子の発現は、通常免疫抑制性の腫瘍微環境を変化させて、エフェクター免疫細胞の活性化、補充 (すなわち腫瘍の浸入 / 浸潤) 、増殖、活性および / または生存を促進する条件を提供することができる。

【 0 0 8 4 】

特定には、処置の方法が C A R - T 細胞の使用を採用する本発明の開示の状況で、H D A d によってコードされた免疫調節因子の発現は、C A R - T 細胞の活性化、補充、増殖

10

20

30

40

50

、活性および/または生存の強化をもたらす。

【0085】

本明細書に記載の特定の実施態様において、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、IL-12p70、HSV-1チミジンキナーゼおよびアンタゴニスト抗PD-L1ミニボディをコードする核酸を含むHDAdである。

【0086】

一部の実施態様において、本発明の開示に係る免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、IL-12をコードする。一部の実施態様において、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、配列番号35に少なくとも75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

10

【0087】

一部の実施態様において、本発明の開示に係る免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、PD-1/PD-L1シグナル伝達のアンタゴニストをコードする。一部の実施態様において、PD-1/PD-L1シグナル伝達のアンタゴニストは、抗PD-L1抗体である。

【0088】

一部の実施態様において、抗PD-L1抗体は、  
 LC-CRD1：配列番号39；  
 LC-CRD2：配列番号40；  
 LC-CRD3：配列番号41を含むVLDメイン；  
 および  
 HC-CRD1：配列番号42；  
 HC-CRD2：配列番号43；  
 HC-CRD3：配列番号44を含むVHドメイン  
 を含む抗原結合ドメインを含む。

20

【0089】

一部の実施態様において、抗PD-L1抗体は、配列番号45に少なくとも75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になるVL、および配列番号46に少なくとも75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になるVHを含む。

30

【0090】

一部の実施態様において、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、配列番号38に少なくとも75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

40

【0091】

一部の実施態様において、本発明の開示に係る免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、チミジンキナーゼをコードするアミノ酸配列を含む。一部の実施態様において、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、配列番号36に少なくとも75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列をコ

50

ードする核酸を含む。

【0092】

一部の実施態様において、本発明の開示に係る免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、配列番号50またはコドン縮重の結果としての等価な配列に少なくとも60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有する核酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる。

10

【0093】

キメラ抗原受容体(CAR)およびCAR発現細胞

本発明の開示は、キメラ抗原受容体(CAR)を含む免疫細胞を採用する。

キメラ抗原受容体(CAR)は、抗原と結合する機能と免疫細胞を活性化する機能の両方を提供する組換え受容体である。CARの構造と操作は、例えば、その全体が参照により組み入れられるDottiら、Immunol Rev(2014)257(1)で総論されている。CARは、細胞膜アンカー領域に連結された抗原結合領域およびシグナル伝達領域を含む。任意選択のヒンジ領域によって抗原結合領域と細胞膜アンカー領域との間が分離されている場合もあり、このようなヒンジ領域はフレキシブルなリンカーとして作用し得る。

【0094】

CARの抗原結合領域は、CARが標的化される抗原、または標的に結合することが可能な他の薬剤に特異的な抗体の抗原結合領域をベースとしていてもよい。例えば、CARの抗原-結合ドメインは、相補性決定領域(CDR)に関するアミノ酸配列、または標的タンパク質に特異的に結合する抗体の全鎖および重鎖可変領域アミノ酸配列を含んでいてもよい。CARの抗原-結合ドメインは、他のタンパク質：タンパク質相互作用、例えばリガンド：受容体結合をベースとした標的抗原であってもよく、例えば、IL-13R2標的化CARが、IL-13をベースとした抗原-結合ドメインを使用して開発されている(例えばKahlonら、2004 Cancer Res 64(24):9160~9166を参照)。

20

【0095】

本発明の開示のCARは、がん細胞抗原に特異的な抗原結合領域を含む。CARの抗原結合領域は、あらゆる好適な様式で、例えばscFv、Fabなどとして提供されてもよい。一部の実施態様において、CARの抗原結合領域は、がん細胞抗原結合scFvを含むかまたはそれからなる。

30

【0096】

がん細胞抗原は、がん細胞によって発現される抗原である。がん細胞抗原は、あらゆるペプチド/ポリペプチド、糖タンパク質、リポタンパク質、グリカン、グリコリピド、脂質、またはそれらのフラグメントであってもよい。がん細胞抗原の発現は、がんに関連する可能性がある。がん細胞抗原は、がん細胞によって異常に発現されることもあり(例えばがん細胞抗原は、異常な局在化を伴い発現されることがある)、またはがん細胞によって異常な構造で発現されることもある。がん細胞抗原は、免疫応答を惹起することが可能な場合もある。

40

【0097】

一部の実施態様において、抗原は、がん細胞の細胞表面で発現される(すなわちがん細胞抗原は、がん細胞表面抗原である)。一部の実施態様において、本発明の開示の二重特異性の抗原結合ポリペプチドと結合する抗原の一部は、がん細胞の外部表面上に提示される(すなわち細胞外である)。一部の実施態様において、抗原は、例えば膜貫通ドメインまたは他の膜アンカー(例えば脂質アンカー、例えばGPIアンカー)を介して細胞膜に固定される。一部の実施態様において、がん細胞抗原は、がん細胞の細胞表面で発現されるが(すなわち細胞膜中または細胞膜で発現される)、細胞の内部で発現される場合もある(すなわち同等の非がん性細胞の内部で発現される)。

50

## 【 0 0 9 8 】

がん細胞抗原は、がん関連抗原であってもよい。一部の実施態様において、がん細胞抗原は、その発現が、がんの発症、進行および/または症状の重症度に関連する抗原である。がん関連抗原は、がんの原因または病理に関連する場合もあるし、またはがんの結果として異常に発現される場合もある。一部の実施態様において、抗原は、その発現が、例えば同等の非がん性細胞（例えば同じ組織/細胞型由来の非がん性細胞）による発現レベルと比較して、がんの細胞によって上方調節される（例えばRNAおよび/またはタンパク質レベルで）抗原である。

## 【 0 0 9 9 】

一部の実施態様において、がん関連抗原は、がん細胞によって優先的に発現され、同等の非がん性細胞（例えば同じ組織/細胞型由来の非がん性細胞）によって発現されないものでもよい。一部の実施態様において、がん関連抗原は、突然変異した腫瘍遺伝子または突然変異した腫瘍抑制遺伝子の生成物であってもよい。一部の実施態様において、がん関連抗原は、過剰発現させた細胞タンパク質の生成物、腫瘍ウイルスによって生産されたがん抗原、腫瘍胎児性抗原、または細胞表面グリコリピドもしくは糖タンパク質であってもよい。

10

## 【 0 1 0 0 】

がん細胞抗原は、Zarour HM、DeLeo A、Finn OJら、Categories of Tumor Antigens. In: Kufe DW、Pollock RE、Weichselbaum RRら編、Holland-Frei Cancer Medicine.第6版、Hamilton (ON): BC Decker; 2003によって総論されている。がん細胞抗原としては、腫瘍胎児性抗原: CEA、未成熟ラミニン受容体、TAG-72; 腫瘍ウイルス抗原、例えばHPV E6およびE7; 過剰発現したタンパク質: BING-4、カルシウム活性化塩素チャンネル2、サイクリン-B1、9D7、Ep-CAM、EphA3、HER2/neu、テロメラゼ、メソテリン、SAP-1、サバイビン(survivin g); がん精巢抗原: BAGE、CAGE、GAGE、MAGE、SAGE、XAGE、CT9、CT10、NY-ESO-1、PRAME、SSX-2; 系統制御抗原: MART1、Gp100、チロシナーゼ、TRP-1/2、MC1R、前立腺特異的抗原; 突然変異した抗原: -カテニン、BRCA1/2、CDK4、CML66、フィブロネクチン、MART-2、p53、Ras、TGF-RII; 翻訳後修飾によって変更された抗原: MUC1、イディオタイプ抗原: Ig、TCRが挙げられる。他のがん細胞抗原としては、熱ショックタンパク質70(HSP70)、熱ショックタンパク質90(HSP90)、グルコース制御タンパク質78(GRP78)、ビメンチン、ヌクレオリン、胎児関連膵臓タンパク質(FAPP)、アルカリホスファターゼ胎盤様2(ALPPL-2)、シグレック-5、ストレス誘導性リンタンパク質1(STIP1)、タンパク質チロシンキナーゼ7(PTK7)、およびシクロフィリンBが挙げられる。

20

30

## 【 0 1 0 1 】

一部の実施態様において、がん細胞抗原は、HER2である。一部の実施態様において、本発明の開示のCARは、HER2への特異的な結合が可能な抗原結合ドメインを含む。一部の実施態様において、CARは、HER2への特異的な結合が可能な抗体のCDRを含む抗原結合ドメインを含む。一部の実施態様において、CARは、HER2への特異的な結合が可能な抗体のVLおよびVH領域を含む抗原結合ドメインを含む。

40

## 【 0 1 0 2 】

特定の実施態様において、CAR発現細胞は、それぞれ異なるがん細胞抗原を標的化する2つの別個のCARを含み、特定の形態において、CARの少なくとも一方が、HER2を標的とする。一部の場において、CARは、2種の異なるがん細胞抗原に対して二重特異性であり、2種の異なるがん細胞抗原のうち1種はHER2であってもよい。

## 【 0 1 0 3 】

一部の実施態様において、CARは、

LC-CRD1: 配列番号10、配列番号18、配列番号26または配列番号57;

LC-CRD2: 配列番号11、配列番号19、配列番号27または配列番号58;

50

LC - CRD 3 : 配列番号 1 2、配列番号 2 0、配列番号 2 8 または配列番号 5 9 を含む VL ドメイン ;

および

HC - CRD 1 : 配列番号 1 3、配列番号 2 1、配列番号 2 9 または配列番号 6 0 ;

HC - CRD 2 : 配列番号 1 4、配列番号 2 2、配列番号 3 0 または配列番号 6 1 ;

HC - CRD 3 : 配列番号 1 5、配列番号 2 3、配列番号 3 1 または配列番号 6 2 を含む VH ドメイン

を含む抗原結合ドメインを含む。

【 0 1 0 4 】

一部の実施態様において、CAR は、

LC - CRD 1 : 配列番号 1 0 ;

LC - CRD 2 : 配列番号 1 1 ;

LC - CRD 3 : 配列番号 1 2 を含む VL ドメイン ;

および

HC - CRD 1 : 配列番号 1 3 ;

HC - CRD 2 : 配列番号 1 4 ;

HC - CRD 3 : 配列番号 1 5 を含む VH ドメイン

を含む抗原結合ドメインを含む。

【 0 1 0 5 】

一部の実施態様において、CAR は、

LC - CRD 1 : 配列番号 1 8 ;

LC - CRD 2 : 配列番号 1 9 ;

LC - CRD 3 : 配列番号 2 0 を含む VL ドメイン ;

および

HC - CRD 1 : 配列番号 2 1 ;

HC - CRD 2 : 配列番号 2 2 ;

HC - CRD 3 : 配列番号 2 3 を含む VH ドメイン

を含む抗原結合ドメインを含む。

【 0 1 0 6 】

一部の実施態様において、CAR は、

LC - CRD 1 : 配列番号 2 6 ;

LC - CRD 2 : 配列番号 2 7 ;

LC - CRD 3 : 配列番号 2 8 を含む VL ドメイン ;

および

HC - CRD 1 : 配列番号 2 9 ;

HC - CRD 2 : 配列番号 3 0 ;

HC - CRD 3 : 配列番号 3 1 を含む VH ドメイン

を含む抗原結合ドメインを含む。

【 0 1 0 7 】

一部の実施態様において、CAR は、を含む VL ドメイン :

LC - CRD 1 : 配列番号 5 7 ;

LC - CRD 2 : 配列番号 5 8 ;

LC - CRD 3 : 配列番号 5 9 を含む VL ドメイン ;

および

HC - CRD 1 : 配列番号 6 0 ;

HC - CRD 2 : 配列番号 6 1 ;

HC - CRD 3 : 配列番号 6 2 を含む VH ドメイン

を含む抗原結合ドメインを含む。

【 0 1 0 8 】

一部の実施態様において、CAR は、配列番号 1 6、2 4、3 2 または 6 3 に少なくとも

10

20

30

40

50

も 75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる軽鎖可変領域 (VL) を含む抗原結合ドメインを含む。

【0109】

一部の実施態様において、CAR は、配列番号 17、25、33 または 64 に少なくとも 75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる重鎖可変領域 (VH) を含む抗原結合ドメインを含む。

10

【0110】

一部の実施態様において、CAR は、配列番号 16 に少なくとも 75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる VL、および配列番号 17 に少なくとも 75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる VH を含む抗原結合ドメインを含む。一部の実施態様において、CAR は、配列番号 24 に少なくとも 75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる VL、および配列番号 25 に少なくとも 75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる VH を含む抗原結合ドメインを含む。一部の実施態様において、CAR は、配列番号 32 に少なくとも 75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる VL、および配列番号 33 に少なくとも 75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる VH を含む抗原結合ドメインを含む。一部の実施態様において、CAR は、配列番号 63 に少なくとも 75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、それからなるまたはそれから本質的になる VL、および配列番号 64 に少なくとも 75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、それからなるまたはそれから本質的になる VH を含む抗原結合ドメインを含む。

20

30

40

50

## 【0111】

一部の実施態様において、本発明の開示のCARは、本発明の開示に係る抗体/抗原結合フラグメントを含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる抗原結合領域を含む。

## 【0112】

細胞膜アンカー領域は、CARの抗原結合領域とシグナル伝達領域との間に提供される。細胞膜アンカー領域は、CARを、細胞外空間中の抗原結合領域と細胞内部のシグナル伝達領域で、CAR発現細胞の細胞膜に固定するために提供される。好適な膜貫通ドメインとしては、CD28、CD3-、CD4またはCD8由来の膜貫通領域が挙げられる。

## 【0113】

一部の実施態様において、細胞膜アンカー領域は、配列番号4に少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる。

## 【0114】

CARのシグナル伝達領域は、T細胞の活性化を可能にする。CARシグナル伝達領域は、CD3-の細胞内ドメインのアミノ酸配列を含んでいてもよく、これは、CARを発現するT細胞のリン酸化および活性化のための免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ(ITAM)を提供する。また他のITAM含有タンパク質の配列を含むシグナル伝達領域も、CAR、例えばFcRIのITAM含有領域を含むドメインで採用されている(Haynesら、2001 J Immunol 166(1):182~187)。CD3-の細胞内ドメイン由来のシグナル伝達領域を含むCARは、第1世代CARと称されることが多い。

## 【0115】

一部の実施態様において、細胞膜アンカー領域は、配列番号6に少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる。

## 【0116】

またCARのシグナル伝達領域は、標的タンパク質に結合したときのCARを発現するT細胞の活性化を容易にするために、共刺激分子のシグナル伝達領域由来の共刺激配列を含んでいてもよい。好適な共刺激分子としては、少なくともCD28、OX40、4-1BB、ICOSおよびCD27が挙げられる。追加の共刺激配列を含むシグナル伝達領域を有するCARは、第2世代CARと称されることが多い。

## 【0117】

一部の場合において、CARは、異なる細胞内シグナル伝達経路の共刺激がもたらされるように操作される。例えば、CD28共刺激に関連するシグナル伝達は、優先的にホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(P13K)経路を活性化し、それに対して4-1BB媒介シグナル伝達は、TNF受容体関連因子(TRAF)アダプタータンパク質を介する。それゆえにCARのシグナル伝達領域は時に、1種より多くの共刺激分子のシグナル伝達領域由来の共刺激配列を含有する。複数の共刺激配列と共にシグナル伝達領域を含むCARは、第3世代CARと称されることが多い。

## 【0118】

一部の実施態様において、本発明の開示のCARは、CD28、OX40、4-1BB、ICOSおよびCD27のうち1つまたはそれより多くの細胞内ドメインのアミノ酸配列を含むか、それからなるもしくはそれから本質的になるか、またはそれに由来するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる1つまたはそれより多くの共刺激配列を含む。

## 【0119】

一部の実施態様において、細胞膜アンカー領域は、配列番号5に少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、9

10

20

30

40

50

9%または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる。

【0120】

任意選択のヒンジ領域は、抗原-結合ドメインと膜貫通ドメインとの間に分離をもたらすことができ、フレキシブルなリンカーとして作用することができる。ヒンジ領域は、結合部分を異なる方向に向けることができるフレキシブルなドメインであってもよい。ヒンジ領域は、IgG1由来であってもよいし、または免疫グロブリンのCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>領域由来であってもよい。一部の実施態様において、本発明の開示のCARは、IgG1のヒンジ領域または免疫グロブリンのCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>領域のアミノ酸配列を含むか、それからなるもしくはそれから本質的になるか、またはそれに由来するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になるヒンジ領域を含む。

10

【0121】

一部の実施態様において、細胞膜アンカー領域は、配列番号9に少なくとも85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる。

【0122】

一部の実施態様において、CARは、配列番号1、2、3または56に少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる。

20

【0123】

本発明の開示はまた、本発明の開示に係るCARを含むかまたはそれを発現する細胞も提供する。本開示に係るCARをコードする核酸を含むかまたはそれを発現する細胞も提供される。T細胞へのCARの操作は、培養中、インビトロで、形質導入および拡大のために実行することができ、例えば、養子T細胞療法のためのT細胞の拡大中に実行することができる。CARを発現するように免疫細胞を操作するための方法は当業者公知であり、例えば、その全体が参照により組み入れられるWangおよびRiviere *Mol Ther Oncolytics* (2016) 3:16015に記載される。「少なくとも1つの細胞」は、複数の細胞を包含し、例えばこのような細胞の集団を包含することが理解されるものとする。

30

【0124】

本発明の開示に係るCARを含むかまたはそれを発現する細胞は、真核細胞、例えば哺乳類細胞であってもよい。哺乳動物は、ヒト、またはヒト以外の哺乳動物（例えばウサギ、モルモット、ラット、マウスまたは他のげっ歯類（げっ歯目のあらゆる動物を含む）、ネコ、イヌ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウシ（畜牛、例えば乳牛、またはウシ属のあらゆる動物を含む）、ウマ（ウマ科のあらゆる動物を含む）、ロバ、および非ヒト霊長類）であってもよい。

【0125】

一部の実施態様において、細胞は、ヒト対象由来であってもよいし、またはヒト対象から得られたものでもよい。CAR発現細胞が対象の処置に使用される場合、細胞は、CAR発現細胞で処置しようとする対象由来であってもよいし（すなわち細胞は自己であってもよい）、または細胞は、異なる対象由来であってもよい（すなわち細胞は異種であってもよい）。

40

【0126】

細胞は、免疫細胞であってもよい。細胞は、造血細胞起源の細胞、例えば好中球、好酸球、好塩基球、樹状細胞、リンパ球、または単球であってもよい。リンパ球は、例えば、T細胞、B細胞、NK細胞、NK T細胞もしくは自然リンパ球系細胞（ILC）、またはそれらの前駆体であってもよい。細胞は、例えばCD3ポリペプチド（例えばCD3、

50

CD3、CD3、またはCD3)、TCRポリペプチド(TCRまたはTCR)、CD27、CD28、CD4またはCD8を発現していてもよい。

【0127】

一部の実施態様において、細胞は、T細胞である。一部の実施態様において、T細胞は、CD3+T細胞である。一部の実施態様において、T細胞は、CD3+、CD8+T細胞である。一部の実施態様において、T細胞は、細胞傷害性T細胞(例えば細胞傷害性Tリンパ球(CTL))である。

【0128】

CAR-T細胞の使用は、CAR-T細胞は全身投与でき、原発主要と転移した腫瘍の両方に存在するようになるという利点に関連する(Manzoら、Human Molecular Genetics(2015)R67~73)。

10

【0129】

一部の実施態様において、細胞は、抗原特異的T細胞である。本明細書に記載の実施態様において、「抗原特異的」T細胞は、T細胞が特異的な抗原、または前記抗原を発現する細胞に应答してT細胞の特定の機能特性を呈示する細胞である。一部の実施態様において、特性は、エフェクターT細胞、例えば細胞傷害性T細胞に関連する機能特性である。

【0130】

一部の実施態様において、抗原特異的T細胞は、以下の特性：細胞傷害性、例えばT細胞が特異的な抗原を含む/抗原を発現する細胞に対する細胞傷害性；例えばT細胞が特異的な抗原またはT細胞が特異的な抗原を含む/発現する細胞に应答する、増殖、IFN発現、CD107a発現、IL-2発現、TNF発現、パーフォリン発現、グランザイム発現、グラニューライシン発現、および/またはFASリガンド(FASL)発現1つまたはそれより多くを示すものでもよい。抗原特異的T細胞は、適切なMHC分子によって提示されると、細胞が特異的な抗原のペプチドを認識することが可能なTCRを含む。抗原特異的T細胞は、CD4+T細胞および/またはCD8+T細胞であってもよい。

20

【0131】

一部の実施態様において、T細胞が特異的な抗原は、ウイルス、例えばアデノウイルス、サイトメガロウイルス(CMV)、エプスタイン-バーウイルス(EBV)、ヒトパピローマウイルス(HPV)、インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)、または単純疱疹ウイルス(HSV)のペプチドまたはポリペプチドであってもよい。

30

【0132】

ウイルスの抗原に特異的なT細胞は、ウイルス特異的T細胞(VST)と本明細書で言及される場合がある。VSTは、CD4+T細胞(例えばTH細胞)および/またはCD8+T細胞(例えばCTL)であってもよい。特定のウイルスの抗原に特異的なT細胞は、関連ウイルスに特異的であると記載される場合があり、例えば、アデノウイルスの抗原に特異的なT細胞は、アデノウイルス特異的T細胞、または「AdVST」と称する場合もある。CAR-T細胞生成のためのウイルス特異的T細胞の使用は、ナイーブT細胞は、輸注後に限定的な長期持続性しか有さない場合があるが、メモリー区画由来のウイルス特異的T細胞(VST)、および遺伝子操作されたVSTは、幹細胞移植受容者において、輸注後に10年にわたり持続することが示されたという利点に関連する(Cruzら、Cytotherapy(2010)12:743~749)。例えば、GD2-CARを発現するVSTは、低い腫瘍負荷量の患者において、輸注後に長期間持続し、完全な腫瘍応答をもたらすことが示されている(Sunら、Journal for Immunotherapy of Cancer(2015)3:5およびPuleら、Nature Medicine(2008)14:1264~1270)。

40

【0133】

一部の実施態様において、CARを含む/発現する細胞は、ウイルス特異的T細胞(VST、例えばウイルス特異的CD4+T細胞(例えばTH細胞)および/またはウイルス特異的CD8+T細胞(例えばCTL))である。一部の実施態様において、CAR発現細

50

胞は、アデノウイルス特異的T細胞（AdVST）、サイトメガロウイルス特異的T細胞（CMVST）、エプスタイン-バーウイルス特異的T細胞（EBVST）、インフルエンザウイルス特異的T細胞、麻疹ウイルス特異的T細胞、B型肝炎ウイルス特異的T細胞（HBVST）、C型肝炎ウイルス特異的T細胞（HCVST）、ヒト免疫不全ウイルス特異的T細胞（HIVST）、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス特異的T細胞（LCMVST）、単純疱疹ウイルス特異的T細胞（HSVST）またはヒトパピローマウイルス（HPVST）である。

【0134】

一部の実施態様において、CARを含む/発現する細胞は、腫瘍溶解性ウイルス特異的免疫細胞（例えば腫瘍溶解性ウイルス特異的T細胞）であり、例えば本明細書に記載されるようなものである。

10

【0135】

本開示のあらゆる細胞は、細胞の単離された集団中に含まれていてもよく、この集団は、均一であってもよいし、またはそうでなくてもよい。具体的な実施態様において、細胞集団は、腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞である細胞および/またはCAR発現細胞の大部分を有する。細胞集団中の細胞は、腫瘍溶解性アデノウイルス（OncAd）、ヘルパー依存性アデノウイルス（HDAd）、キメラ抗原受容体（CAR）、ならびに/またはOncAd、HDAd、および/もしくはCARの1つまたはそれより多くをコードする1つまたは複数の核酸を含んでいてもよい。特定の実施態様において、細胞集団は、少なくとも70、75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%の、腫瘍溶解性アデノウイルス（OncAd）、ヘルパー依存性アデノウイルス（HDAd）、キメラ抗原受容体（CAR）、ならびに/またはOncAd、HDAd、および/もしくはCARの1つまたはそれより多くをコードする1つまたは複数の核酸を含む細胞を有する。

20

【0136】

腫瘍溶解性ウイルス特異的免疫細胞

本発明の開示の形態は、腫瘍溶解性ウイルス特異的免疫細胞（本明細書では、腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞とも称される）を提供する。腫瘍溶解性ウイルス特異的免疫細胞は、腫瘍溶解性ウイルスの抗原のペプチドを認識することが可能な受容体を発現する/含む（例えばMHC分子によって提示される場合）。免疫細胞は、このような抗原受容体をコードする内因性の核酸の発現の結果として、またはこのような受容体を発現するように操作された結果として、このような受容体を発現する/含むことができる。

30

【0137】

一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルス特異的免疫細胞は、造血細胞起源の細胞、例えば好中球、好酸球、好塩基球、樹状細胞、リンパ球、または単球であってもよい。リンパ球は、例えば、T細胞、B細胞、NK細胞、NKT細胞または自然リンパ球系細胞（ILC）、またはそれらの前駆体であってもよい。細胞は、例えばCD3ポリペプチド（例えばCD3、CD3、CD3、またはCD3）、TCRポリペプチド（TCRまたはTCR）、CD27、CD28、CD4またはCD8を発現していてもよい。一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルス特異的免疫細胞は、T細胞、例えばCD3+T細胞である。一部の実施態様において、T細胞は、CD3+、CD4+T細胞である。一部の実施態様において、T細胞は、CD3+、CD8+T細胞である。一部の実施態様において、T細胞は、Tヘルパー細胞（TH細胞）である。一部の実施態様において、T細胞は、細胞傷害性T細胞（例えば細胞傷害性Tリンパ球（CTL））である。

40

【0138】

腫瘍溶解性ウイルス特異的免疫細胞（例えば腫瘍溶解性ウイルス特異的T細胞）は、本明細書に記載される腫瘍溶解性ウイルスに特異的であってもよい。すなわち腫瘍溶解性ウイルス特異的免疫細胞は、本明細書に記載される腫瘍溶解性ウイルスの1つまたはそれより多くの抗原に特異的であってもよい。

【0139】

50

目的の抗原および/または目的のウイルスに特異的な免疫細胞の集団を生成/拡大するための方法は当業界において周知であり、例えば、その全体が参照により組み入れられる Wang および Riviere Cancer Gene Ther. (2015) 22 (2) : 85 ~ 94 に記載されている。

【0140】

このような方法は、免疫細胞（例えば末梢血単核細胞（P B M C）、末梢血リンパ球（P B L）、腫瘍浸潤リンパ球（T I L））のヘテロジニアスな集団を、目的の抗原の1つまたはそれより多くのペプチド、またはそのような抗原/ペプチドを含む/発現する細胞と接触させることを含んでいてもよい。抗原/ペプチドを含む/発現する細胞は、抗原を含む/コードするウイルスでの感染、細胞によるその抗原/ペプチドの取り込み、またはその抗原/ペプチドの発現の結果として上記接触を行ってもよい。提示は、抗原提示細胞の細胞表面におけるM H C分子の環境下にある。

10

【0141】

抗原/ペプチドを含む/を発現する細胞は、当業者に周知の方法に従って抗原のペプチドと接触させたものでもよい（抗原のペプチドで「パルス」したものでもよい）。抗原性ペプチドは、ペプチド混合物のライブラリー（1つまたはそれより多くの抗原に対応する）の形態で提供されてもよく、これは、ペプミックス（pepmix）と称することもできる。ペプミックスのペプチドは、長さが8 ~ 20アミノ酸のオーバーラップするペプチドであってもよいし、関連抗原のアミノ酸配列の全てまたは一部をカバーしていてもよい。

【0142】

ペプチドに特異的な受容体を含む免疫細胞の集団中の細胞は、適切な共刺激シグナルの環境下で、抗原提示細胞（A P C）によって提示された抗原のペプチドの認識後、活性化されてもよい（増殖するように刺激されてもよい）。「腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞」は、複数形の細胞を包含し、例えばこのような細胞の集団を包含することが理解されるものとする。このような集団は、インビトロおよび/またはエクスピボで生成/拡大させることができる。

20

【0143】

一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞は、腫瘍溶解性アデノウイルス（O n c A d）、例えば本明細書に記載されるO n c A dに特異的である。一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞は、O n c A dの抗原に特異的である。一部の実施態様において、抗原は、O n c A dタンパク質、例えば初期遺伝子（例えばE 1（例えばE 1 A、E 1 B）、E 2（例えばE 2 A、E 2 B）、E 3またはE 4）によってコードされたタンパク質、後期遺伝子（例えばL 1、L 2、L 3、L 4またはL 5）によってコードされたタンパク質、I Xによってコードされたタンパク質、またはI V a 2によってコードされたタンパク質であるかまたはそれに由来する。一部の実施態様において、抗原は、O n c A dのヘキソンおよび/またはペントンであるかまたはそれに由来する。

30

【0144】

本発明の開示の様々な形態に係る一部の実施態様において、ウイルスに特異的な免疫細胞は、ウイルスのペプチドを提示する抗原提示細胞（A P C）の存在下での培養によって、免疫細胞の集団を刺激することを含む方法によって生成/拡大することができる（またはそれにより生成/拡大されたものでもよい）。

40

【0145】

一部の実施態様において、本発明の開示に係る腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞は、ヒトアデノウイルス3ヘキソンに対応するオーバーラップするペプチドの混合物を含むペプミックス、および/またはヒトアデノウイルス5ペントンに対応するオーバーラップするペプチドの混合物を含むペプミックスを採用する方法によって調製される。

【0146】

一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルス特異的な免疫細胞は、C A R、例えば本明細書に記載されるC A Rを発現する/含む。腫瘍溶解性ウイルス特異的な免疫細胞は、例え

50

ば、CARをコードする核酸での腫瘍溶解性ウイルス特異的免疫細胞のトランスフェクション/形質導入によって、CARを発現するように操作されてもよい。

【0147】

本開示の組合せ

本発明の形態は、(i)腫瘍溶解性ウイルス；(ii)免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス；および(iii)がん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体(CAR)を含む少なくとも1つの細胞を含む/採用する組成物および方法を含む。

【0148】

(i)腫瘍溶解性ウイルス；および(ii)がん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体(CAR)を含む少なくとも1つの細胞を含む/採用する組成物および方法(すなわち必然的に免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスも採用しない)も提供される。

10

【0149】

(i)腫瘍溶解性ウイルス；および(ii)腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞を含む/採用する組成物および方法も提供される。

本明細書に記載される様々な形態に係る一部の実施態様において、CARを含む/発現する細胞は、採用される腫瘍溶解性ウイルスに特異的である(例えば、腫瘍溶解性ウイルスの抗原に特異的な抗原受容体(例えばTCR)を含む)。すなわち、一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスとCARを含む/発現する細胞の特異性は、適合している。一例として、一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、アデノウイルスであり、CARを含む/を発現するCAR発現細胞は、アデノウイルス特異的T細胞である。

20

【0150】

同様に、本明細書に記載される様々な形態において、腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞(すなわち同じ腫瘍溶解性ウイルス)と組み合わせて採用される。

【0151】

本明細書で言及される「組合せ」は、組合せの成分を含む生成物および組成物(例えば医薬組成物)を包含する。「組合せ」はまた、組合せの成分を採用する治療レジメンも包含する。

【0152】

一部の実施態様において、組合せの成分は、別個の組成物で提供される。一部の実施態様において、1つより多くの組合せの成分は、1つの組成物で提供される。一部の実施態様において、組合せの成分は、1つの組成物で提供される。

30

【0153】

同様に、一部の実施態様において、組合せの成分は、別々に投与される。一部の実施態様において、組合せの成分は、組合せの別の成分と共に投与される。一部の実施態様において、組合せの成分は、一緒に投与される。

【0154】

例証として、腫瘍溶解性ウイルス、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスおよびがん細胞抗原に特異的なCARを含む少なくとも1つの細胞を含む組合せの例において、腫瘍溶解性ウイルスおよび免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、一緒に投与されてもよく、がん細胞抗原に特異的なCARを含む少なくとも1つの細胞は、別々に(例えばその後)投与されてもよい。

40

【0155】

組合せの成分が一緒に投与される場合、投与は、本明細書の以下に記載されるような同時投与であってもよい。組合せの成分が別々に投与される場合、投与は、本明細書の以下に記載されるような同時投与または逐次投与であってもよい。組合せの成分が別々に投与される場合において、別個の成分の投与は、同じ投与経路を介して投与されてもよいし、またはそうでなくてもよい。

【0156】

機能特性

50

本発明の開示の薬剤は、1つまたはそれより多くの機能特性への参照によって定義することができる。薬剤は、例えば実験の実施例に記載されたような分析によって、機能特性に関して評価することができる。同様に、本発明の開示の組合せおよび方法は、1つまたはそれより多くの機能特性および/または作用への参照によって定義ことができ、例えば実験の実施例に記載されたような分析によって、このような特性/作用に関して評価することができる。

【0157】

一部の実施態様において、本発明の開示に係る腫瘍溶解性ウイルスは、以下の機能の1つまたはそれより多くを有していてもよい：

- ・がん細胞中で複製する、および/またはがん細胞の細胞致死を引き起こす能力；
- ・がん細胞中で複製する、および/またはがん細胞の細胞致死を引き起こす能力と比較して低下した、非がん性細胞中で複製する、および/または非がん性細胞の細胞致死を引き起こす能力；
- ・当業界において公知の1つまたはそれより多くの腫瘍溶解性ウイルスの能力と比較して、がん細胞の細胞致死を引き起こす同等のまたは改善された能力；
- ・ヘルパー依存性アデノウイルス（HDA d）の複製を助ける能力；
- ・当業界において公知の1つまたはそれより多くの腫瘍溶解性ウイルスの能力と比較して、がん細胞中で複製する同等のまたは改善された能力。

10

【0158】

一部の実施態様において、本発明の開示に係るがん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を含む細胞は、以下の機能の1つまたはそれより多くを有していてもよい：

- ・HER2に結合する能力；
- ・HER2発現細胞に結合する能力；
- ・HER2発現細胞の細胞致死を引き起こす能力；
- ・HER2発現細胞の細胞致死を引き起こす能力と比較して低下した、HER2を発現しない細胞の細胞致死を引き起こす能力。

20

【0159】

一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルス、免疫調節物質をコードする核酸を含むウイルスおよびがん細胞抗原に特異的なCARを含む少なくとも1つの細胞の組合せは、以下の機能の1つまたはそれより多くを有していてもよい：

- ・成分のいずれか1つの単独での使用による、または成分のいずれか2つを組み合わせる使用することによるがん細胞の細胞致死を引き起こす能力と比較して改善された、がん細胞の細胞致死を引き起こす能力；
- ・単独で使用される成分によるがん細胞の細胞致死を引き起こす能力と比較して相乗的な（すなわち相加効果を越える）、がん細胞の細胞致死を引き起こす能力。

30

【0160】

一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスとがん細胞抗原に特異的なCARを含む少なくとも1つの細胞との組合せは、以下の機能の1つまたはそれより多くを有していてもよい：

- ・単独で使用されるいずれかの成分によるがん細胞の細胞致死を引き起こす能力と比較して改善された、がん細胞の細胞致死を引き起こす能力；
- ・単独で使用される成分によるがん細胞の細胞致死を引き起こす能力と比較して相乗的な（すなわち相加効果を越える）、がん細胞の細胞致死を引き起こす能力。

40

【0161】

一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスおよび腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞の組合せは、以下の機能の1つまたはそれより多くを有していてもよい：

- ・単独で使用されるいずれかの成分によるがん細胞の細胞致死を引き起こす能力と比較して改善された、がん細胞の細胞致死を引き起こす能力；
- ・単独で使用される成分によるがん細胞の細胞致死を引き起こす能力と比較して相乗的な（すなわち相加効果を越える）、がん細胞の細胞致死を引き起こす能力。

50

## 【 0 1 6 2 】

がん細胞の細胞致死を引き起こす能力の分析は、例えばインビトロで、がん細胞の数 / 生存率の分析によって評価することができる。がん細胞の細胞致死を引き起こす能力の分析はまた、インビボにおいて、適切なモデルで、例えば、がん細胞の数、腫瘍のサイズ / 体積および / またはその他いくつかのがん細胞数との相互関係（例えば疾患の進行、がんの症状の重症度など）の分析によって分析することもできる。

## 【 0 1 6 3 】

## 治療用途

本発明の開示の形態は、特定には、対象におけるがんの処置における、腫瘍溶解性ウイルス、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス、およびがん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を含む少なくとも1つのT細胞の使用に関する。

10

## 【 0 1 6 4 】

したがって、本発明の開示は、腫瘍溶解性ウイルス；免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス；およびがん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を含む少なくとも1つのT細胞を対象に投与することを含む、がんを処置する方法を提供する。

## 【 0 1 6 5 】

本発明の開示はまた、がんを処置する方法で使用するための、腫瘍溶解性ウイルス；免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス；およびがん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を含む少なくとも1つのT細胞も提供する。がんを処置するための医薬品の製造における、腫瘍溶解性ウイルス；免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス；およびがん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を含む少なくとも1つのT細胞の使用も提供される。

20

## 【 0 1 6 6 】

本発明の開示はまた、（i）腫瘍溶解性ウイルス；および（ii）がん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を含む少なくとも1つの細胞を対象に投与することを含む、がんを処置する方法も提供する。がんを処置する方法で使用するための、（i）腫瘍溶解性ウイルス；および（ii）がん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を含む少なくとも1つの細胞も提供される。がんを処置する方法に使用するための医薬品の製造における、（i）腫瘍溶解性ウイルス；および（ii）がん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を含む少なくとも1つの細胞の使用も提供される。

30

## 【 0 1 6 7 】

本発明の開示はまた、（i）腫瘍溶解性ウイルス；および（ii）腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞を対象に投与することを含む、がんを処置する方法も提供する。がんを処置する方法で使用するための、（i）腫瘍溶解性ウイルス；および（ii）腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞も提供される。がんを処置する方法に使用するための医薬品の製造における、（i）腫瘍溶解性ウイルス；および（ii）腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞の使用も提供される。

## 【 0 1 6 8 】

本発明の開示のOncAd、HDAd、CAR、1つまたは複数の核酸、細胞および医薬組成物を対象に投与することを含む、がんを処置するための方法も提供される。がんを処置するための方法で使用するための、本発明の開示のOncAd、HDAd、CAR、1つまたは複数の核酸、細胞および医薬組成物も提供される。がんを処置するための医薬品の製造における、本発明の開示のOncAd、HDAd、CAR、1つまたは複数の核酸、細胞および医薬組成物の使用も提供される。

40

## 【 0 1 6 9 】

「処置」は、例えば、がんの発達もしくは進行の低減、がんの症状の軽減、またはがんの病理の低減であり得る。がんの処置または軽減は、がんの進行を予防する、例えば状態の悪化を予防する、またはより重度の病状の発達速度を遅くするのに有効な場合がある。一部の実施態様において、処置または軽減は、がんの改善、例えばがんの症状の低減、またはがんの重症度 / 活性のその他いくつかの関連の低減をもたらすことができる。がんの

50

予防は、状態の悪化の予防またはがんの発達の予防、例えば、早期がんが後期段階に発達することを予防することを指す場合もある。

【0170】

一部の実施態様において、処置は、対象におけるがん細胞の数またはがん細胞を含む組織の量を低下させることを目的としていてもよい。一部の実施態様において、処置は、対象における少なくとも1つの腫瘍のサイズを低下させること、および/またはその成長を予防することを目的としていてもよい。

【0171】

一部の実施態様において、処置は、本発明の開示に係る腫瘍溶解性ウイルスを対象に投与することを含む。一部の実施態様において、処置は、本発明の開示に係る腫瘍溶解性ウイルスを含むかまたはそれをコードする細胞または細胞の集団を対象に投与することを含んでいてもよい。一部の実施態様において、処置は、腫瘍溶解性ウイルスおよび本発明の開示に係る免疫調節因子をコードするウイルスを対象に投与することを含む。一部の実施態様において、処置は、腫瘍溶解性ウイルスを含むかまたはそれをコードする細胞もしくは細胞の集団、および/または本発明の開示に係る免疫調節因子をコードするウイルスを対象に投与することを含んでいてもよい。

10

【0172】

一部の実施態様において、処置は、本発明の開示に係るCARを含む/発現するように細胞または細胞の集団を改変することを含んでいてもよい。一部の実施態様において、処置は、本発明の開示のCARを含む/発現するように改変された細胞または細胞の集団を対象に投与することを含んでいてもよい。一部の実施態様において、処置は、例えば本発明の開示に係るCAR発現細胞を投与すること、または本発明の開示に係るCAR発現細胞を生成することによって、がん細胞抗原に特異性を有する免疫細胞または免疫細胞の集団を対象に提供することを目的とする。

20

【0173】

一部の実施態様において、処置は、本発明の開示に係る腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞/免疫細胞の集団を対象に投与することを含んでいてもよい。一部の実施態様において、処置は、腫瘍溶解性ウイルスへの特異性を有する免疫細胞/免疫細胞の集団を対象に提供することを目的とする。一部の実施態様において、処置は、本発明の開示に係る腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞の集団を生成/拡大することを含んでいてもよい。

30

【0174】

一部の実施態様において、処置は、本発明の開示に係るCARを含む/発現するように改変された、本発明の開示に係る腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞/免疫細胞の集団を対象に投与することを含んでいてもよい。一部の実施態様において、処置は、腫瘍溶解性ウイルスへの特異性を有し、さらにがん細胞抗原への特異性も有する免疫細胞/免疫細胞の集団を対象に提供することを目的とする。一部の実施態様において、処置は、本発明の開示に係る腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞の集団を生成/拡大すること、および細胞または集団の細胞を、本発明の開示に係るCARを含む/発現するように改変することを含んでいてもよい。

【0175】

処置しようとする対象は、あらゆる動物またはヒトであってもよい。対象は、好ましくは哺乳類であり、より好ましくはヒトである。対象は、ヒト以外の哺乳動物であってもよいが、より好ましくはヒトである。対象は、男性または女性であってもよいし、またはあらゆる性別を有していてもよい。対象は、患者であってもよい。対象は、処置を必要とするがんと診断された対象でもよいし、このようながんを有する疑いがある対象でもよいし、またはこのようながんが発達するリスクがある対象でもよい。

40

【0176】

一部の実施態様において、処置しようとするがんは、がん細胞抗原、例えば本明細書に記載されるがん細胞抗原(例えばHER2)を発現する細胞を含む。一部の実施態様において、上記細胞は、がん細胞抗原(例えばHER2)を細胞表面で発現する。

50

## 【 0 1 7 7 】

一部の実施態様において、処置しようとするがんは、C A Rが特異的ながん細胞抗原を発現する細胞を含む。一部の実施態様において、C A Rは、がん細胞抗原結合ドメインを含み、処置しようとするがんは、がん細胞抗原を発現する細胞、例えばがん細胞抗原を細胞表面で発現する細胞を含む。

## 【 0 1 7 8 】

一部の実施態様において、がんは、がん細胞抗原を過剰発現する。がん細胞抗原の過剰発現は、等価な非がん性細胞 / 非腫瘍組織による発現レベルより大きいがん細胞抗原の発現レベルを検出することによって決定することができる。

## 【 0 1 7 9 】

一部の実施態様において、がんは、H E R 2を発現するがん、例えばH E R 2を細胞表面で発現するがんである。一部の実施態様において、がんは、H E R 2を過剰発現する。H E R 2の過剰発現は、等価な非がん性細胞 / 非腫瘍組織によるH E R 2の発現レベルより大きいH E R 2の発現レベルを検出することによって決定することができる。

## 【 0 1 8 0 】

一部の実施態様において、本発明の開示に係る処置しようとする対象は、対象から得られたがん細胞または腫瘍によるがん細胞抗原の発現 / 過剰発現の検出に基づく処置のために選択される。

## 【 0 1 8 1 】

所与のがん細胞抗原の発現は、あらゆる好適な手段によって決定することができる。発現は、遺伝子発現であってもよいし、またはタンパク質発現であってもよい。遺伝子発現は、例えばがん細胞抗原をコードするm R N Aの検出によって、例えば定量リアルタイムP C R ( q R T - P C R ) によって決定することができる。タンパク質発現は、例えばがん細胞抗原の検出によって、例えば抗体ベースの方法によって、例えばウェスタンブロット、免疫組織化学、免疫細胞化学、フローサイトメトリー、またはE L I S A によって決定することができる。

## 【 0 1 8 2 】

本発明の開示に従って処置 / 予防しようとするがんは、あらゆる不要な細胞増殖 ( または不要な細胞増殖が出現するあらゆる疾患 )、新生物または腫瘍であってもよい。がんは、良性でも悪性でもよく、原発性でも続発性 ( 転移性 ) でもよい。がんは、抵抗性であってもよいし ( 最初に、または処置後に )、および / または、がんは、再発性であってもよい。新生物または腫瘍は、細胞のあらゆる異常な成長または増殖であってもよく、あらゆる組織に存在する可能性がある。がんは、例えば副腎、副腎髄質、肛門、虫垂、膀胱、血液、骨、骨髓、脳、乳房、盲腸、中枢神経系 ( 脳を含む場合もあれば、含まない場合もある )、小脳、子宮頸、結腸、十二指腸、子宮内膜、上皮細胞 ( 例えば腎臓の上皮 )、胆嚢、食道、グリア細胞、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、喉頭、肝臓、肺、リンパ液、リンパ節、リンパ芽球、上顎、縦隔、腸間膜、子宮筋層、上咽頭、網、口腔、卵巣、膵臓、耳下腺、末梢神経系、腹膜、胸膜、前立腺、唾液腺、S 字結腸、皮膚、小腸、軟部組織、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、口蓋扁桃、気管、子宮、陰門、白血球由来の組織 / 細胞であってもよい。

## 【 0 1 8 3 】

処置 / 予防しようとするがんは、あらゆる種類のがんであってもよく、例えば、急性リンパ芽球性白血病 ( A L L )、急性骨髄性白血病 ( A M L )、副腎皮質癌、A I D S 関連のがん ( 例えばカポジ肉腫、A I D S 関連リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫 )、肛門がん、虫垂がん、星細胞腫、皮膚の基底細胞癌、胆管がん ( 例えば胆管細胞癌 )、膀胱がん、骨がん ( 例えばユーイング肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫 )、脳腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発不明癌、心臓腫瘍、中枢神経系のがん ( 例えば非定型奇形腫様 / ラブドイド腫瘍、胚芽腫、胚細胞腫瘍、中枢神経系原発リンパ腫 )、子宮頸がん、脊索腫、慢性リンパ球性白血病 ( C L L )、慢性骨髄性白血病 ( C M L )、慢性骨髄増殖性新生物、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚 T 細胞リンパ腫 (

10

20

30

40

50

例えば菌状息肉腫、セザリ－症候群）、非浸潤性乳管癌（DCIS）、子宮内膜がん（子宮がん）、上衣細胞腫、食道がん、鼻腔神経芽細胞腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼のがん（例えば眼内黒色腫、網膜芽細胞腫）、卵管がん、骨の悪性線維性組織球腫、胆嚢がん、胃（gastric、stomach）がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、卵巣胚細胞腫瘍、睾丸がん、妊娠性絨毛性疾患、ヘアリーセル白血病、頭頸部がん、心腫瘍、肝細胞（肝臓）がん、組織球増殖症、ランゲルハンス細胞、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、膵島細胞腫瘍（膵内分泌腫瘍）、腎臓（腎細胞）がん、喉頭がん、乳頭腫症、白血病、口唇口腔がん、肺がん（非小細胞肺がん（NSCLC）および小細胞肺がん（SCLC））、リンパ腫、男性乳がん、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移がん、潜在性原発性の転移性頸部扁平上皮がん、NUT遺伝子関与の正中線癌、口のがん、多発性内分泌腺腫症候群、多発性骨髄腫／形質細胞腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物、骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病（AML）、鼻腔および副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、口腔がん、口唇口腔がん、口腔咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腫症、パラングリオーマ、副鼻腔がん、鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、クロム親和性細胞腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫／多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、妊娠および乳がん、原発性腹膜がん、前立腺がん、直腸がん、再発がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、血管性腫瘍、子宮肉腫、皮膚がん、小腸がん、皮膚の扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、咽喉がん、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、腎盂および尿管の移行上皮がん、尿道がん、膣がん、外陰がんまたはウィルムス腫瘍のいずれか1つが挙げられる。

10

20

## 【0184】

一部の実施態様において、処置しようとするがんは、上咽頭癌（NPC；例えばエプスタイン－バーウイルス（EBV）陽性NPC）、子宮頸癌（CC；例えばヒトパピローマウイルス（HPV）陽性CC）、中咽頭癌（OPC；例えばHPV陽性OPC）、胃癌（GC；例えばEBV陽性GC）、肝細胞癌（HCC；例えばB型肝炎ウイルス（HBV）陽性HCC）、肺がん（例えば非小細胞肺がん（NSCLC））、および頭頸部がん（例えば唇、口、鼻、副鼻腔、咽頭または喉頭の組織に由来するがん、例えば頭頸部扁平上皮癌（HNSCC））の1つまたはそれより多くである。

## 【0185】

一部の実施態様において、がんは、ウイルスと関連するかまたはウイルスによって引き起こされる。一部の実施態様において、がんは、EBV陽性がんである。一部の実施態様において、がんは、HPV陽性がんである。

30

## 【0186】

一部の実施態様において、がんは、頭頸部がん、上咽頭癌（NPC）、口腔咽頭がん（OPC）、子宮頸がん（CC）、胃（gastric/stomach）がん、胃癌または肺がんの1つである。

## 【0187】

薬物療法の方法はまた、自己および／または異種細胞または不死化細胞株を使用するものを含む、インビボの療法、エクスピボの療法、および養子免疫療法を含んでいてもよい。

## 【0188】

40

## 投与

投与は、好ましくは「治療有効量」でなされ、これは、個体にとって利益を示すのに十分な量である。投与される実際の量、ならびに投与の速度および時間経過は、処置される疾患の性質および重症度によって決まると予想される。処置の処方、例えば投薬の決定などは一般開業医や他の医師の責務の範囲内であり、典型的には、処置しようとする状態、個々の患者の状態、送達の方法、投与方法および医師に公知の他の要因を考慮に入れる。上述の技術およびプロトコルの例は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第20版、2000年公開、Lippincott, Williams & Wilkinsに見出すことができる。

## 【0189】

本発明の開示に係るウイルス、CAR、核酸、および細胞は、臨床用途のための医薬組

50

成物または医薬として製剤化することができ、このような医薬組成物または医薬は、医薬的に許容される担体、希釈剤、賦形剤またはアジュバントを含んでいてもよい。組成物は、局所、非経口、全身性、腔内、静脈内、動脈内、筋肉内、髄腔内、眼球内、結膜内、腫瘍内、皮下、皮内、髄腔内、経口または経皮経路投与のために製剤化されてもよく、このような投与は、注射または輸注を含み得る。好適な製剤は、滅菌または等張媒体中にウイルス、CAR、核酸、または細胞を含んでいてもよい。医薬および医薬組成物は、流体、例えばゲル形態（フォーム）などに製剤化されてもよい。流体製剤は、ヒトまたは動物の体の選択される領域への注射または輸注（例えばカテーテルを介した）による投与のために製剤化されてもよい。

【0190】

腫瘍溶解性ウイルスおよび/または免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、腫瘍内投与のために製剤化されてもよい。一部の実施態様において、本方法は、腫瘍溶解性ウイルスおよび/または免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスの腫瘍内投与を含んでいてもよい。

【0191】

CARを含む細胞および/または腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞は、静脈内投与のために製剤化されてもよい。一部の実施態様において、本方法は、CARを含む細胞および/または腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞の静脈内投与を含んでいてもよい。

【0192】

本発明の開示の組合せの成分（例えば腫瘍溶解性ウイルス、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス；がん細胞抗原に特異的なCARを含む少なくとも1つのT細胞；本発明の開示に係る腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞）の投与は、同時であってもよいし、または逐次的であってもよい。本発明の開示はまた、本発明の開示のOncoAd、HDAAd、CAR、1つまたは複数の核酸、細胞および医薬組成物の同時または逐次投与も予期する。

【0193】

同時投与は、一緒に、例えば薬剤を含有する医薬組成物（すなわち複合製剤）として薬剤を投与すること、または互いの直後に、任意選択で同じ投与経路を介して、例えば同じ動脈、静脈または他の血管に投与することを指す。特定の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスおよび免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスは、複合製剤の形態で同時に投与してもよい。特定の実施態様において、同時投与のとき、2種またはそれより多くの薬剤を、異なる投与経路を介して投与してもよい。一部の実施態様において、同時投与は、同時に、または例えば1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、8時間、12時間、24時間、36時間もしくは48時間以内に投与することを指す。

【0194】

逐次投与は、薬剤の1種またはそれより多くを投与し、それに続き、所与の時間間隔の後、他の薬剤を別々に投与することを指す。2つの薬剤は、必ずしも同じ経路で投与されなくてもよいが、一部の実施態様において、そのような場合もある。時間間隔は、数時間、数日、数週間、数ヶ月、または数年などあらゆる時間間隔であってもよい。一部の実施態様において、逐次投与は、少なくとも10分、30分、1時間、6時間、8時間、12時間、24時間、36時間、48時間、3日、4日、5日、6日、1週間、2週間、3週間、1ヶ月、6週間、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月または6ヶ月のいずれかの時間間隔で隔てて投与することを指す。

【0195】

一部の実施態様において、処置は、他の治療または予防の介入、例えば化学療法、免疫療法、放射線療法、外科手術、ワクチン接種および/またはホルモン療法をさらに含んでいてもよい。このような他の治療または予防の介入は、本開示に包含される療法の前、その間および/またはその後に行ってもよく、他の治療または予防の介入の送達は、本開示の療法と異なる投与経路を介して行ってもよい。化学療法および放射線療法はそれぞれ、薬物での、または電離放射線（例えばX線または $\gamma$ 線）を使用する放射線療法でのがんの

10

20

30

40

50

処置を指す。薬物は、化学実体、例えば小分子の医薬、抗生物質、DNAインターカレーター、タンパク質阻害剤（例えばキナーゼ阻害剤）、または生物学的物質、例えば抗体、抗体フラグメント、核酸もしくはペプチドアダプター、核酸（例えばDNA、RNA）、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質であってもよい。薬物は、医薬組成物または医薬として製剤化されてもよい。製剤は、1種またはそれより多くの薬物（例えば1種またはそれより多くの活性薬剤）を、1種またはそれより多くの医薬的に許容される希釈剤、賦形剤または担体と共に含んでいてもよい。

【0196】

化学療法剤は、1つまたはそれより多くの投与経路、例えば非経口、静脈注射、経口、皮下、皮内または腫瘍内経路によって投与されてもよい。

10

化学療法は、処置計画に従って施すことができる。処置計画は、化学療法投与の予め決定されたタイムテーブル、計画、スキームまたはスケジュールであってもよく、このような計画は、医師または医療技術者が準備してもよく、処置を必要とする患者に適合するように調整してもよい。

【0197】

処置計画は、患者に投与される化学療法のタイプ；各薬物または放射線の用量（線量）；投与間の時間間隔；各処置の長さ；処置猶予日があれば、その数および性質などの1つまたはそれより多くを指示するものであり得る。併用療法の場合、どのように各薬物を投与すべきかを指示する単一の処置計画が提供されてもよい。

【0198】

20

化学療法薬および生物製剤は、アルキル化剤、例えばシスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イフォスファミド；プリンまたはピリミジン代謝拮抗物質、例えばアザチオプリンまたはメルカプトプリン；アルカロイドおよびテルペノイド、例えばピンカアルカロイド（例えばピンクリスチン、ピンラスチン、ピノレルピン、ピンデシン）、ポドフィロトキシン、エトポシド、テニポシド、タキサン、例えばパクリタキセル（Taxol（商標））、ドセタキセル；トポイソメラーゼ阻害剤、例えばI型トポイソメラーゼ阻害剤であるカンプトテシン、イリノテカン、およびトポテカン、またはII型トポイソメラーゼ阻害剤であるアムサクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド；抗腫瘍抗生物質（例えばアントラサイクリン（anthracycline）抗生物質）、例えばダクチノマイシン、ドキシソルピシン（Adriamycin（商標））、エピルピシン、ブレオマイシン、ラパマイシン；抗体ベースの薬剤、例えば抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗TIM-3抗体、抗CTLA-4、抗4-1BB、抗GITR、抗CD27、抗BLTA、抗OX43、抗VEGF、抗TNF、抗IL-2、抗Gp11b/IIIIa、抗CD-52、抗CD20、抗RSV、抗HER2/neu（erbB2）、抗TNF受容体、抗EGFR抗体、モノクローナル抗体または抗体フラグメント、例えば、セツキシマブ、パニツムマブ、インフリキシマブ、バシリキシマブ、ベバシズマブ（Avastin（登録商標））、アブシキシマブ、ダクリズマブ、ゲムツズマブ、アレムツズマブ、リツキシマブ（Mabthera（登録商標））、パリビズマブ、トラスツズマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ニモツズマブ；EGFR阻害剤、例えばエルロチニブ、セツキシマブおよびゲフィチニブ；抗血管形成剤、例えばベバシズマブ（Avastin（登録商標））；がんワクチン、例えばシプリューセル-T（Provenge（登録商標））から選択することができる。

30

40

【0199】

さらなる化学療法薬は、13-cis-レチノイン酸、2-クロロデオキシアデノシン、5-アザシチジン5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、アブラキサン、Accutane（登録商標）、Actinomycin-D、Adriamycin（登録商標）、Atracuril（登録商標）、Afinitor（登録商標）、Agrimol（登録商標）、Ala-Cort（登録商標）、アルデスロイキン、アレムツズマブ、ALIMTA、アリトレチノイン、Alkaban-AQ（登録商標）、Alkeran（登録商標）、オールトランスレチノイン酸、アルファインターフェロ

50

ン、アルトレタミン、アムトブテリン、アミフォスチン、アミノグルテチミド、アナグレ  
 ライド、Anandron (登録商標)、アナストロゾール、アラビノシルシトシン、A  
 ranesp (登録商標)、Aredia (登録商標)、Arimidex (登録商標)  
 、Aromasin (登録商標)、Arranon (登録商標)、三酸化ヒ素、アスパラ  
 ギナーゼ、ATRA Avastin (登録商標)、アザシチジン、BCG、BCNU、  
 ベンダムスチン、ベバシズマブ、ベキサロテン、BEXXAR (登録商標)、ピカルタミ  
 ド、BiCNU、Blenoxane (登録商標)、プレオマイシン、ボルテゾミブ、プ  
 スルファン、Busulfex (登録商標)、ロイコボリンカルシウム、Campath  
 (登録商標)、Campthosar (登録商標)、カンプトテシン - 11、カペシタピン  
 、Carac (商標)、カルボプラチン、カルムスチン、Casodex (登録商標)、  
 CC - 5013、CCI - 779、CCNU、CDDP、CeeNU、Cerubidi  
 ne (登録商標)、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、シトロボラム因子、  
 クラドリピン、コルチゾン、Cosmegen (登録商標)、CPT - 11、シクロホス  
 ファミド、Cytadren (登録商標)、Cytarabine Cytosar - U  
 (登録商標)、シトキサン (登録商標)、Dacogen、ダクチノマイシン、ダルベポ  
 エチンアルファ、ダサチニブ、ダウノマイシン、ダウノルピシン、塩酸ダウノルピシン、  
 ダウノルピシンリポソーム、DaunoXome (登録商標)、デカドロン、デシタピン  
 、Delta - Cortef (登録商標)、Deltasone (登録商標)、デニロイ  
 キン、ジフチトクス、DepoCyt (商標)、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、  
 リン酸デキサメタゾンナトリウム、デキサゾン、デクスラゾキサン、DHAD、DIC、  
 ジオデックス (Diodex)、ドセタキセル、Doxil (登録商標)、ドキシソルピシン、ド  
 キソルピシンリポソーム、Droxia (商標)、DTIC、DTIC - Dome (登録  
 商標)、Duralone (登録商標)、Eligard (商標)、Ellence (商  
 標)、エロキサチン (商標)、Elspar (登録商標)、Emcyt (登録商標)、エ  
 ピルピシン、エポエチンアルファ、アービタックス、エルロチニブ、エルウィニアL - ア  
 スパラギナーゼ、エストラムスチン、エチオール (Ethyol)、Etopophos (登録  
 商標)、エトボシド、リン酸エトボシド、Eulexin (登録商標)、エベロリムス、  
 Evista (登録商標)、エキセメスタン、Faslodex (登録商標)、Fema  
 ra (登録商標)、フィルグラスチム、フロクシウリジン、Fludara (登録商標)  
 、フルダラビン、Fluoroplex (登録商標)、フルオロウラシル、フルオキシメ  
 ステロン、フルタミド、ホルニン酸、FUDR (登録商標)、フルベストラント、ゲフィ  
 チニブ、ゲムシタピン、ゲムツズマブオゾガマイシン、Gleevec (商標)、Gli  
 adel (登録商標) ウェハー、ゴセレリン、顆粒球コロニー刺激因子、顆粒球マクロフ  
 ァージコロニー刺激因子、Herceptin (登録商標)、ヘキサドロール、Hexa  
 len (登録商標)、ヘキサメチルメラミン、HMM、Hycamtin (登録商標)、  
 Hydrea (登録商標)、Hydrocort Acetate (登録商標)、ヒドロ  
 コルチゾン、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム、ヒドロコルチゾンコハク酸エ  
 ステルナトリウム、ヒドロコルチゾンリン酸エステル、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ  
 、イブリツモマブチウキセタン、Idamycin (登録商標)、イダルピシン、Ife  
 x (登録商標)、IFN - アルファ、イフォスファミド、IL - 11、IL - 2、メシル  
 酸イマチニブ、イミダゾールカルボキサミド、インターフェロンアルファ、インターフェ  
 ロンアルファ - 2b (PEGコンジュゲート)、インターロイキン - 2、インターロイキ  
 ン - 11、Intron A (登録商標) (インターフェロンアルファ - 2b)、Ire  
 ssa (登録商標)、イリノテカン、イソトレチノイン、イキサベピロン、Ixempr  
 a (商標)、キドローゼ (Kidrolase)、Lanacort (登録商標)、ラパチニブ  
 、L - アスパラギナーゼ、LCR、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイ  
 ケラン、Leukine (商標)、ロイプロリド、ロイロクリスチン、Leustatin  
 (商標)、リポソームAra - C、Liquid Pred (登録商標)、ロムスチン  
 、L - PAM、L - サルコリシン、Lupron (登録商標)、Lupron Depo  
 t (登録商標)、Matulane (登録商標)、マキシデックス、メクロレタミン、塩

10

20

30

40

50

酸メクロレタミン、Medralone (登録商標)、Medrol (登録商標)、Megace (登録商標)、メゲストロール、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、Mesnex (商標)、メトトレキセート、メトトレキセートナトリウム、メチルプレドニゾロン、Meticorten (登録商標)、マイトマイシン、マイトマイシン-C、ミトキサントロン、M-Prednisol (登録商標)、MTC、MTX、Mustargen (登録商標)、ムスチン、Mutamycin (登録商標)、Myleran (登録商標)、Mylocel (商標)、Mylotarg (登録商標)、Navelbine (登録商標)、ネララビン、Neosar (登録商標)、Neulasta (商標)、Neumega (登録商標)、Neupogen (登録商標)、Nexavar (登録商標)、Nilandron (登録商標)、ニルタミド、Nipent (登録商標)、ナイトロジェンマスタード、Novaldex (登録商標)、Novantrone (登録商標)、オクトレオチド、酢酸オクトレオチド、Oncospar (登録商標)、Oncovin (登録商標)、Ontak (登録商標)、Onxal (商標)、オプレルベキン、Orapred (登録商標)、Orasone (登録商標)、オキサリプラチン、パクリタキセル、タンパク質結合パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、Panretin (登録商標)、Paraplatin (登録商標)、Pediapred (登録商標)、PEGインターフェロン、ペグアスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、PEG-INTRON (商標)、PEG-L-アスパラギナーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、フェニルアラニンマスタード、Platinol (登録商標)、Platinol-AQ (登録商標)、プレドニゾロン、プレドニゾン、Preлоне (登録商標)、プロカルバジン、PROCRIT (登録商標)、Proleukin (登録商標)、Prolifeprospar 20 with Carmustine Implant Purinethol (登録商標)、ラロキシフェン、Revlimid (登録商標)、Rheumatrex (登録商標)、Rituxan (登録商標)、リツキシマブ、Roferon-A (登録商標) (インターフェロンアルファ-2a)、Rubex (登録商標)、塩酸ルピドマイシン、Sandostatatin (登録商標)、Sandostatatin LAR (登録商標)、サルグラモスチム、Solu-Cortef (登録商標)、Solu-Medrol (登録商標)、ソラフェニブ、SPRYCEL (商標)、STI-571、ストレプトゾシン、SU11248、スニチニブ、Sutent (登録商標)、タモキシフェン、Tarceva (登録商標)、Targretin (登録商標)、Taxol (登録商標)、Taxotere (登録商標)、Temodar (登録商標)、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、TESPA、サリドマイド、Thalomid (登録商標)、Theracys (登録商標)、チオグアニン、Thioguanine Tabloid (登録商標)、チオホスファミド、Thioplex (登録商標)、チオテパ、TICE (登録商標)、Toposar (登録商標)、トボテカン、トレミフェン、Torisel (登録商標)、トシツモマブ、トラスツズマブ、Treanda (登録商標)、トレチノイン、Trexall (商標)、Trisenox (登録商標)、TSPA、TYKERB (登録商標)、VCR、Vectibix (商標)、Velban (登録商標)、Velcade (登録商標)、Vepesid (登録商標)、Vesanoide (登録商標)、Viadur (商標)、Vidaza (登録商標)、ピンブラスチン、硫酸ピンブラスチン、Vincasar Pfs (登録商標)、ピンクリスチン、ビノレルピン、酒石酸ビノレルピン、VLB、VM-26、ポリノスタット、VP-16、Vumon (登録商標)、Xeloda (登録商標)、Zanosar (登録商標)、Zevalin (商標)、Zinecard (登録商標)、Zoladex (登録商標)、ゾレドロン酸、ゾリンザ、Zometax (登録商標) から選択され得る。

#### 【0200】

本発明の開示の実施態様において、非毒性因子の細胞傷害性の形態への変換を触媒することが可能な酵素をコードする核酸/ウイルスが採用され、本方法は、酵素のためのプロドラッグ基質と共に投与することをさらに含んでいてもよい。プロドラッグは、非毒性因

10

20

30

40

50

子の細胞傷害性の形態への変換を触媒することが可能な酵素をコードする核酸/ウイルスの投与と同時に投与してもよいし、または逐次的に投与してもよい。

【0201】

一部の実施態様において、例えば核酸/ウイルスがチミジンキナーゼをコードする場合、プロドラッグは、ガンシクロビル(GCV)、アシクロビル(ACV)および/またはバラシクロビルから選択される。一部の実施態様において、例えば核酸/ウイルスがシトシンデアミナーゼをコードする場合、プロドラッグは、5-フルオロシトシン(5-FC)である。一部の実施態様において、例えば核酸/ウイルスがニトロレダクターゼをコードする場合、プロドラッグは、CB1954、ニトロ-CBI-DEIおよび/またはPR-104Aから選択される。一部の実施態様において、例えば核酸/ウイルスがシクロロムP450をコードする場合、プロドラッグは、オキサアザホスホリン(例えばシクロホスファミドまたはイフォスファミド)である。一部の実施態様において、例えば核酸/ウイルスがカルボキシペプチダーゼG2をコードする場合、プロドラッグは、ナイトロジェンマスタードベースの薬物(例えばCMDAまたはZD2767P)である。一部の実施態様において、例えば核酸/ウイルスがプリンヌクレオシドホスホリラーゼをコードする場合、プロドラッグは、6-メチルプリン2-デオキシリボシドおよび/またはフルダラピン(例えば6-メチルプリン-2'-デオキシリボシド(MeP-dR)、2-F-2'-デオキシアデノシン(F-dAdo)またはアラビノフラノシル-2-F-アデニンモノホスフェート(F-araAMP)である。一部の実施態様において、例えば核酸/ウイルスがホースラディッシュペルオキシダーゼをコードする場合、プロドラッグは、インドール-3-酢酸(IAA)である。一部の実施態様において、例えば核酸/ウイルスがカルボキシルエステラーゼをコードする場合、プロドラッグは、イリノテカンである。

【0202】

複数回の用量の本発明の開示の薬剤(例えばウイルス(OncAd、HdAd)、CAR、1つまたは複数の核酸、ベクター、細胞、組成物、組合せ、プロドラッグ)を提供することもできる。用量の1つまたはそれより多くまたは各々は、別の治療剤の同時または逐次投与を伴っていてもよい。

【0203】

複数回の用量は、予め決定された時間間隔で隔てられていてもよく、時間間隔は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、もしくはそれより長い時間、または1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、もしくは31日、もしくは1、2、3、4、5、もしくは6ヶ月のいずれかであるように選択してもよい。一例として、用量は、7、14、21または28日(プラスまたはマイナス3、2、または1日)ごとに1回与えてもよい。

【0204】

養子移入

本発明の開示の実施態様において、処置の方法は、免疫細胞の養子移入を含む。養子細胞移入(ACI)は、一般的に、典型的には細胞が単離される血液サンプルの採取によって対象から細胞(例えば免疫細胞)を得ることによるプロセスを指す。次いで細胞を、典型的には何らかの方法で処置または改変し、次いで同じ対象(養子移入は、自己細胞移入である)または異なる対象(養子移入は、異種細胞移入である)のいずれかに投与する。この処置の目的は、典型的には、対象に、特定の望ましい特徴を有する細胞の集団を提供すること、またはその対象において、このような特徴を有する細胞の頻度を増加させることを目的とする。本発明の開示において、養子移入は、対象に細胞または細胞の集団を導入する、および/または対象における細胞または細胞の集団の頻度を増加させる目的で実行することができる。

【0205】

一部の実施態様において、細胞が単離される対象は、改変された細胞が投与される対象

である（すなわち養子移入は、自己細胞移入である）。一部の実施態様において、細胞が単離される対象は、改変された細胞が投与される対象と異なる対象である（すなわち、養子移入は、異種細胞移入である）。

【0206】

T細胞の養子移入は、例えば、その全体が参照により組み入れられるKalosおよびJune 2013、Immunity 39（1）：49～60に記載されている。NK細胞の養子移入は、例えば、その全体が参照により組み入れられるDavisら、2015、Cancer J. 21（6）：486～491に記載されている。

【0207】

このような細胞は、例えば好中球、好酸球、好塩基球、樹状細胞、リンパ球、または単球であってもよい。リンパ球は、例えばT細胞、B細胞、NK細胞、NKT細胞または自然リンパ球系細胞（ILC）、またはそれらの前駆体であってもよい。一部の実施態様において、細胞は、T細胞である。一部の実施態様において、T細胞は、CD3+T細胞である。一部の実施態様において、T細胞は、CD3+、CD4+T細胞である。一部の実施態様において、T細胞は、CD3+、CD8+T細胞である。一部の実施態様において、T細胞は、Tヘルパー細胞（TH細胞）である。一部の実施態様において、T細胞は、細胞傷害性T細胞（例えば細胞傷害性Tリンパ球（CTL））である。一部の実施態様において、T細胞は、ウイルス特異的T細胞である。一部の実施態様において、T細胞は、EBV、HPV、HBV、HCVまたはSHIVに特異的である。

【0208】

一部の実施態様において、細胞は、本明細書に記載される腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞である。したがって、一部の実施態様において、本方法は、腫瘍溶解性ウイルスに特異的な少なくとも1つの免疫細胞を対象に投与することを含む。一部の実施態様において、本開示の方法は、腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞の集団を生成/拡大すること、および腫瘍溶解性ウイルスに特異的な少なくとも1つの免疫細胞を対象に投与することを含む。

【0209】

一部の実施態様において、本方法は、

(a) 対象から免疫細胞を単離すること；

(b) 腫瘍溶解性ウイルスのペプチドを提示する抗原提示細胞（APC）の存在下での培養によって免疫細胞を刺激することを含む方法によって、腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞の集団を生成または拡大すること、および；

(c) 腫瘍溶解性ウイルスに特異的な少なくとも1つの免疫細胞を対象に投与することを含む。

【0210】

一部の実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞を生産するための本方法の工程は、対象から血液サンプルを採取すること；血液サンプルからPBM Cを単離すること；腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞の集団を生成/拡大すること（例えば、腫瘍溶解性ウイルスの抗原/ペプチドを含む/発現する細胞（例えばAPC）の存在下でPBM Cを培養することによって）；インビトロまたはエクスピボの細胞培養で腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞を培養すること；腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞を収集すること；腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞をアジュバント、希釈剤または担体と混合すること；改変された細胞を対象に投与することの1つまたはそれより多くを含んでいてもよい。

【0211】

本発明の開示はまた、がん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を含む少なくとも1つの細胞を投与することを含む、対象におけるがんを処置する方法も提供する。この本開示の特徴と関連して、一部の実施態様において、本方法は、加えて、がん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体（CAR）を含む少なくとも1つの細胞を生産するための工程を含む。CARは、第1世代、第2世代または第3世代CARまたは後続の世代のC

10

20

30

40

50

A Rであってもよい。C A Rは、例えば、1、2、3つ、またはそれより多くの共刺激ドメインを含んでいてもよい。

【0212】

一部の実施態様において、本方法は、本開示に係るC A Rを発現するかまたは含むように、対象から得られた少なくとも1つの細胞を改変すること、任意選択で、改変された少なくとも1つの細胞を拡大すること、および改変された少なくとも1つの細胞を対象に投与することを含む。

【0213】

一部の実施態様において、本方法は、  
 (a) 対象から少なくとも1つの細胞を単離すること；  
 (b) 本発明の開示に係るC A Rまたは本発明の開示に係るC A Rをコードする核酸を発現するかまたは含むように、少なくとも1つの細胞を改変すること、  
 (c) 任意選択で、改変された少なくとも1つの細胞を拡大すること、および；  
 (d) 改変された少なくとも1つの細胞を対象に投与すること  
 を含む。

10

【0214】

一部の実施態様において、がん細胞抗原に特異的なC A Rを含む/発現する細胞は、本明細書に記載される腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞である。一部の実施態様において、本方法は、本開示に係るC A Rを発現するかまたは含むように、腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞を改変すること、任意選択で、改変された腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞を拡大すること、および改変された腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞を対象に投与することを含む。

20

【0215】

一部の実施態様において、本方法は、  
 (a) 対象から免疫細胞を単離すること；  
 (b) 腫瘍溶解性ウイルスのペプチドを提示する抗原提示細胞(A P C)の存在下での培養によって免疫細胞を刺激することを含む方法によって、腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞の集団を生成または拡大すること；  
 (c) 本発明の開示に係るC A Rまたは本発明の開示に係るC A Rをコードする核酸を発現するかまたは含むように、腫瘍溶解性ウイルスに特異的な少なくとも1つの免疫細胞を改変すること、  
 (d) 任意選択で、改変された腫瘍溶解性ウイルスに特異的な少なくとも1つの免疫細胞を拡大すること、および；  
 (e) 改変された腫瘍溶解性ウイルスに特異的な少なくとも1つの免疫細胞を対象に投与すること  
 を含む。

30

【0216】

本発明の開示に従って改変された少なくとも1つの細胞は、当業者に周知の方法に従ってC A Rを含む/発現するように改変してもよい。改変は、移入された核酸の永続的または一過性発現のための核酸移入を含んでいてもよい。本発明の開示に従って細胞を改変するために、あらゆる好適な遺伝子工学プラットフォームを使用することができる。細胞を改変するための好適な方法としては、例えばガンマレトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、DNAトランスフェクション、トランスポゾンベースの遺伝子送達およびRNAトランスフェクションなどの遺伝子工学プラットフォームの使用、例えば上記での参照により本明細書に組み入れられるMausら、Annu Rev Immunol (2014) 32: 189~225に記載されたようなものが挙げられる。

40

【0217】

一部の実施態様において、がん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体(C A R)を含む少なくとも1つの細胞を生産するための本方法の工程は、対象から血液サンプルを採取すること；血液サンプルから、少なくとも1つの細胞を単離および/または拡大すること；

50

インビトロまたはエクスピボの細胞培養で少なくとも1つの細胞を培養すること；少なくとも1つの細胞を、本明細書に記載されるCARまたは本明細書に記載されるCARをコードする核酸を導入することによって、少なくとも1つの細胞を改変すること；少なくとも1つの改変された細胞を拡大すること；少なくとも1つの改変された細胞を収集すること；改変された細胞をアジュバント、希釈剤または担体と混合すること；改変された細胞を対象に投与することの1つまたはそれより多くを含んでいてもよい。

**【0218】**

一部の実施態様において、本方法は、加えて、CARまたはCARをコードする核酸の発現を誘導/強化する細胞を処置することを含んでいてもよい。例えば、この核酸は、特定の薬剤での処置に応答して核酸からのCARの発現を誘導性上方調節するための制御エレメントを含んでいてもよい。一部の実施態様において、処置は、本開示に従って改変された細胞が投与された対象に薬剤を投与することによって、インビボでなされてもよい。一部の実施態様において、処置は、エクスピボまたはインビトロでの培養物中の細胞に薬剤を投与することによって、エクスピボまたはインビトロでなされてもよい。

10

**【0219】**

当業者は、例えば参照によりその全体が組み入れられるDaiら、2016 J Nat Cancer Inst 108(7):djv439への参照によって、本発明の開示に係る細胞の養子移入のための適切な試薬および手順を決定することができる。

**【0220】**

関連する形態において、本発明の開示は、改変された細胞を調製する方法であって、本発明の開示に係るCARまたは本発明の開示に係るCARをコードする核酸を、細胞に導入することによって、少なくとも1つの細胞を改変することを含む、上記方法を提供する。本方法は、好ましくはインビトロまたはエクスピボで実行される。

20

**【0221】****組成物/生成物/キット**

本発明の開示はまた、任意選択で単離された本明細書に記載される腫瘍溶解性ウイルスも提供する。任意選択で単離された腫瘍溶解性ウイルスをコードする核酸も提供される。任意選択で単離された、腫瘍溶解性ウイルスを含む、または腫瘍溶解性ウイルスをコードする核酸を含む細胞も提供される。

**【0222】**

本発明の開示はまた、任意選択で単離された本明細書に記載される免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスも提供する。任意選択で単離されたウイルスをコードする核酸も提供される。任意選択で単離された、ウイルスを含む、またはウイルスをコードする核酸を含む細胞も提供される。

30

**【0223】**

本発明の開示はまた、任意選択で単離された、本明細書に記載されるキメラ抗原受容体(CAR)も提供する。任意選択で単離されたCARをコードする核酸も提供される。任意選択で単離された、CARを含む、またはCARをコードする核酸を含む細胞も提供される。

**【0224】**

本発明の開示はまた、本開示に係る腫瘍溶解性ウイルス、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス、キメラ抗原受容体、1つまたは複数の核酸、または細胞を含む組成物も提供する。

40

**【0225】**

腫瘍溶解性ウイルス、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス、キメラ抗原受容体、本発明の開示に係る1つまたは複数の核酸または細胞は、臨床用途のための医薬組成物として製剤化されてもよく、医薬的に許容される担体、希釈剤、賦形剤またはアジュバントを含んでいてもよい。本発明の開示の組合せは、単一の組成物で提供されてもよいし、または組合せの成分を含む複数の組成物として提供されてもよい。

**【0226】**

50

本発明の開示に従って、医薬的に有用な組成物の生産のための方法も提供され、このような生産方法は、本明細書に記載される腫瘍溶解性ウイルス、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス、キメラ抗原受容体、1つまたは複数の核酸または細胞を単離すること；および/または本明細書に記載される腫瘍溶解性ウイルス、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス、キメラ抗原受容体、1つまたは複数の核酸または細胞を、医薬的に許容される担体、アジュバント、賦形剤または希釈剤と混合することから選択される1つまたはそれより多くの工程を含んでいてもよい。

【0227】

例えば、本発明の開示のさらなる形態は、がんの処置で使用するための医薬または医薬組成物を製剤化または生産する方法であって、本明細書に記載される腫瘍溶解性ウイルス、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス、キメラ抗原受容体、1つまたは複数の核酸または細胞を、医薬的に許容される担体、アジュバント、賦形剤または希釈剤と混合することによって、医薬組成物または医薬を製剤化することを含む、上記方法に関する。

10

【0228】

本発明の開示はまた、本発明の開示に係る腫瘍溶解性ウイルス、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス、キメラ抗原受容体、核酸、細胞または組成物の1つまたはそれより多くを含むパーツのキットも提供する。

【0229】

一部の実施態様において、キットは、本開示に係る予め決定された量の腫瘍溶解性ウイルス、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス、キメラ抗原受容体、1つまたは複数の核酸、または細胞または本発明の開示に係る組成物を有する少なくとも1つの容器を有していてもよい。キットは、本発明の開示の組合せの個々の成分を含有する容器を有していてもよいし、または本発明の開示の組合せの成分の組合せを含有する容器を有していてもよい。

20

【0230】

キットは、腫瘍溶解性ウイルス、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス、CAR、核酸、細胞または組成物を、特定されたがんを処置するための患者の投与に関する説明書と共に提供することができる。腫瘍溶解性ウイルス、免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス、CAR、1つまたは複数の核酸、細胞または組成物は、腫瘍または血液への注射または輸注にとって好適になるように製剤化することができる。

30

【0231】

一部の実施態様において、キットは、本発明の開示に係る細胞を生産するための材料を含んでいてもよい。例えば、キットは、本発明の開示に係るウイルスまたはその抗原/ペプチド、CARまたは1つまたは複数の核酸を発現するかまたは含むように細胞を改変するための材料、または本発明の開示に係るウイルスまたはその抗原/ペプチドまたは1つまたは複数の核酸を細胞に導入するための材料を含んでいてもよい。キットは、腫瘍溶解性ウイルスに特異的な免疫細胞を生産するための材料を含んでいてもよく、例えば、キットは、1つまたはそれより多くの腫瘍溶解性ウイルスの抗原のペプミックスを含んでいてもよい。

【0232】

一部の実施態様において、キットは、予め決定された量の別の治療剤（例えば抗感染剤または化学療法剤）を有する少なくとも1つの容器をさらに含んでいてもよい。このような実施態様において、キットはまた、第2の医薬または医薬組成物を含んでいてもよく、その場合、がんのための組み合わせられた処置が提供されるように、2種の医薬または医薬組成物は、同時に投与されてもよいし、または別々に投与されてもよい。また治療剤は、腫瘍または血液への注射または輸注にとって好適になるように製剤化することができる。

40

【0233】

配列同一性

2つまたはそれより多くのアミノ酸または核酸配列間のパーセント同一性を決定する目的のためのペアワイズおよび複数の配列アライメントは、当業者に公知の様々な方法で、

50

例えば、公共的に利用可能なコンピュータソフトウェア、例えば、ClustalOme ga (Soding, J. 2005、Bioinformatics 21、951~960)、T-coffee (Notredameら、2000、J. Mol. Biol. (2000) 302、205~217)、Kalign (Lasmann and Sonnhammer 2005、BMC Bioinformatics、6 (298)) およびMAFFT (KatohおよびStandley 2013、Molecular Biology and Evolution、30 (4) 772~780) ソフトウェアを使用して達成することができる。このようなソフトウェアを使用する場合、例えばギャップペナルティーおよび伸長ペナルティーに関して、デフォルトパラメーターを使用することが好ましい。

【0234】

【表1-1】

配列

配列番号	説明	配列
1	HER2(C5)-CD28TM,ICD-CD3Z CAR	MTRAMDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIS SSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARYAPDSSGYLVAFDIWQGGTMVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSFSVSPGGTVLTCGLSSGSVSTGYPPSWYQQTPGQAPR TLIYSTNSRSSGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDESYYCVLYMGSGISVF GGGTKLTVLGSEPKSCDKTHTCPTRFWLWVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRS KRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRRGRDPPEMGGKQRRKPNQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
2	HER2(E4)-CD28TM,ICD-CD3Z CAR	MTRAMDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLQWAGLLKPSSETLSLTCAVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKL SSVTTADTAVYYCARMGINSGGYLYGMDVWQGGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSFSVSPGGTVLTCGLSSGSVSTSYPPSWYQQIPGQAPR TLIYTTNIRSSGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQAEDSDYYCMLYMGSGIWWF GGGTKLTVLGSEPKSCDKTHTCPTRFWLWVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRS KRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRRGRDPPEMGGKQRRKPNQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
3	HER2(F1)-CD28TM,ICD-CD3Z CAR	MTRAMDWIWRILFLVGAATGAHSQVQLVESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSIS SSNWWWVWRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARMGANSGGYLYGMDVWQGGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSFSVSPGGTVLTCGLSSGSVSTSYPPSWYQQTPGQAP RTL IYSTNTRSSGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDESYYCVLYMGSGIWW FGGTKLTVLGSEPKSCDKTHTCPTRFWLWVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRS SKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAY YQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRRGRDPPEMGGKQRRKPNQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
4	CD28 TMD	FWLWVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV
5	CD28 ICD	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS
6	CD3Z ICD	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRRGRDPPEMGGKQRR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
7	(G4S)3 リンカ	GGGGSGGGSGGGGS
8	hulgG H リーダ	MDWIWRILFLVGAATGAHS
9	ヒンジ	EPKSCDKTHTCPTR
10	HER2(C5) LC-CDR1	GLSSGSVSTGYPPS
11	HER2(C5) LC-CDR2	STNSRSS
12	HER2(C5) LC-CDR3	VLYMGSGISV
13	HER2(C5) HC-CDR1	SSSYWGW
14	HER2(C5) HC-CDR2	SIYYSGSTYYNPSLKS
15	HER2(C5) HC-CDR3	YAPDSSGYLVAFDI
16	HER2(C5) VL	QTVVTQEPSFSVSPGGTVLTCGLSSGSVSTGYPPSWYQQTPGQAPRTL IYST NSRSSGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDESYYCVLYMGSGISVFGGGTK LTVLGS

10

20

30

40

50

【 0 2 3 5 】

【 表 1 - 2 】

17	HER2(C5) VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWRQPPGKGLEWIGSI YYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYAPDSSGY LVAFDIWGQGTMTVTVSS
18	HER2(E4) LC- CDR1	GLSSGSVSTSYPPS
19	HER2(E4) LC- CDR2	TTNIRSS
20	HER2(E4) LC- CDR3	MLYMGSGIWW
21	HER2(E4) HC- CDR1	SGYYWS
22	HER2(E4) HC- CDR2	EINHSGSTNYNPSLKS
23	HER2(E4) HC- CDR3	MGINSGGYLYGMDV
24	HER2(E4) VL	QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCLLSSGSVSTSYPPSWYQQIPGQAPRTLIYIT NIRSSGVPDRFGGSIILNKAALITGAQAEDSDYYCMLYMGSGIWWFGGGTK LTVLGS
25	HER2(E4) VH	QVQLQQWAGALLKPSSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWRQPPGKGLEWIGIEN HSGSTNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTTADTAVYYCARMGINSGGYL YGMDEVWGQGTMTVTVSS
26	HER2(F1) LC- CDR1	GLSSGSVSTSYPPS
27	HER2(F1) LC- CDR2	STNTRSS
28	HER2(F1) LC- CDR3	VLYMGSGIWW
29	HER2(F1) HC- CDR1	SSNWWWS
30	HER2(F1) HC- CDR2	EIYHSGSTNYNPSLKS
31	HER2(F1) HC- CDR3	MGANSGGYLYGMDV
32	HER2(F1) VL	QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCLLSSGSVSTSYPPSWYQQTPGQAPRTLIYST NTRSSGVPDRFSGSILNKAALITGAQADDESDDYYCVLYMGSGIWWFGGGTK LTVLGS
33	HER2(F1) VH	QVQLVESGPGVLKPSGTLTLTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGIEN YHSGSTNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMGANSGG YLYGMDEVWGQGTMTVTVSS
34	Ad2 E1AΔ24	MRHIIHGCVITEEMAASLLDQLIEEVLADNLPSPHFEPPTLHELVDLDTAPE DPNEEAVSQIFPESVMLAVQEGIDLFTFPAPGSPPEPHLSRQPEQPEQRALG PVSMPNLVPEVIDPPSDEDEEGEEFVLDYVEHPGHGCRSCHYHRRNTGDPD IMCSLCYMRTCGMFVYSPVSEPEPEPEPEPEPARPTRRPKLPAILRRPTSPV SRECSSTSDSCDSGPSNTPEIHPVVPLCPKPVAVRVGGRRQAVECIEDLLNE SGQPLDLSCRRPRP
35	huIL-12p70	MGHQQLVISWFSVLVFLASPLVAIWELKKDVYVVELDWYDPAGEMVWLTCDDP EEDGITWTLQSSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLHK KEDGIWSTDILKQKPKNTFLRCEAKNYSGRFTCWLLTTISTDLTFSVKSSR GSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDSACPAEESLPIEVMV DAVHKLKYENYTSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPTWSTPH SYFSLTFCVQVQGGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYSSSW SEWASVPCSVPGVGVGARNLPVATPDPMFPLHHSQNLLRAVSNMLQ KARQTLFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNG SCLASRKTSMALCLSSIEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLA VIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLN AS
36	HSV1 TK	MASYPGHQHASAFDQAARSRGHSNRRTALRPRRQQEATEVRPEQKMPDLLR VYIDGPHGMGKTTTTQLLVALGSRDDIVYVPEPMTYWRVLGASETIANIYTTQH

10

20

30

40

【 0 2 3 6 】

50

【表 1 - 3】

		RLDQGEISAGDAAVVMTSAQITMGMPYAVTDAVLAPHIGGEAGSSHAPPPALT LIFDRHPAIALLCYPAARYLMGSMTPQAVLAFVALIPPTLPGTNIVLGPALPEDRHI DRLAKRQRPGERLDLAMLAAIRRVYGLLANTVRYLQGGGSWREDWGQLSGT AVPPQGAEPQSNAGPRPHIGDTLFTLFRAPPELLAPNGDLYNVFAWALDVLAKR LRPMHVFILDYDQSPAGCRDALLQLTSGMIQTHVTTPGSIPTICDLARTFAREM GEAN	
37	HA tag	YPYDVPDYA	
38	PD-L1(H12_gI) ミニボディ	MDWIWRILFLVGAATGAHSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLR EDTAVYYCARSGHGYSGAFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSSGGSSQS VLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN RPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYCYQSYDSSLGSGYVFGGG TKLTVLEAKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSSYPYDVPDYAGYPYDVPDYAG YPYDVPDYA	10
39	PD-L1(H12_gI) LC-CDR1	TGSSSNIGAGYDVH	
40	PD-L1(H12_gI) LC-CDR2	GNSNRPS	
41	PD-L1(H12_gI) LC-CDR3	QSYDSSLGSGYVV	
42	PD-L1(H12_gI) HC-CDR1	SYAIS	
43	PD-L1(H12_gI) HC-CDR2	RIIPILGIANYAQKFQG	20
44	PD-L1(H12_gI) HC-CDR3	SGHGYSGAFDY	
45	PD-L1(H12_gI) VL	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYCYQSYDSSLGSGYVFG GGTKLTVL	
46	PD-L1(H12_gI) VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGRII PILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSGHGYSG AFDYWGQGLTVTVSS	
47	HER2(C5)- CD28TM,ICD- CD3Z CAR	AAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAC AGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGA TGGAACAGCTGAATATGGGCCAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTG CCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTC AGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGA AATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTG TTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCAACCCCTCAC TCGGCGCGCCAGTCTCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCGGGTACCCGTGTATC CAATAAACCCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGG GAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGTCTTTCATTG GGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCAC CACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTA GTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCCGACTAGTTAGCTAACTAGC TCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAACTGACGAGTTCGGAACACCCGGC CGCAACCCTGGGAGACGTCACAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTGTGGCC GACCTGAGTCCTAAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTGGTGCACCCCT TAGAGGAGGGATATGTGGTTCGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAGTTC CGCCTCCGTCTGAATTTTGTCTTCCGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCG CGTCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCTGTGTTGTCTGTCTGACTGTGTTT TGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGCCTGTTACCACCTCCTTAA GTTTGACCTTAGGTAAGTACTGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACACCAGT CGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAAATGGC	30

【 0 2 3 7】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

		<p>CAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTC  ATCACCCAGGTTAAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCA  GACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCT  CCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCTCCTCTCTCTCCA  TCCGCCCCGTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCTCGATCC  TCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCATAT  GAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCCCTTGTAAACTTCCCTGACCTGAC  ATGACAAGAGTTACTAACAGCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCT  ACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAA  CAACTGGACCGACCGGTGGTACCTCACCTTACCGAGTCGGCGACACAGT  GTGGTCCGCGGACACCAGACTAAGAACCTAGAACCTCGCTGGAAAGGAC  CTTACACAGTCTGCTGACCACCCCCACCGCCCTCAAAGTAGACGGCATC  GCAGCTTGGATACAGCCGCCACGTGAAGGCTGCCGACCCCGGGGGTG  GACCATGACTCGAGCCATGGATTGGATCTGGCGCATCCTGTTCTCGTGGG  AGCTGCCACAGGCGCCATTCTCAGGTTCACTGCAAGAGTCTGGCCCTG  GCCTGGTCAAGCCTAGCGAAACACTGAGCCTGACCTGTACTGTCTGGC  GGCAGCATCAGCAGCAGCTTACTACTGGGGCTGGATCAGACAGCCTCC  TGGCAAAGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCTACTACAGCGGCAGCACCT  ACTACAACCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGACCATCAGCGTGGACACCAGC  AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACAGCCGCGGATACAGC  CGTGTACTACTGTGCCAGATACGCCCTGATAGCAGCGGCTACCTGGTGG  CCTTTGATATCTGGGGCCAGGGCACAAATGGTCACCGTTTCTAGCGGAGGC  GGAGGTTCTGGTGGCGGAGGAAGTGGCGGCGGAGGATCTCAGACAGTGG  TCACACAAGAGCCAGCTTCTCCGTGTCTCCTGGCGGAACAGTGACCCTG  ACATGTGGCCTTAGCTCTGGCTCTGTGTCCACCGGCTACTACCCAGCTGG  TATCAGCAGACACCTGGACAGGCCCTCGGACACTGATCTACAGCACCAA  CAGCAGATCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTACGCGGCTCTATCCTGGGCA  ACAAGGCCGCACTGACAATCACAGCGCTCAGGCCGATGACGAGAGCGAC  TACTACTGCGTGTGTACATGGGCAGCGGCATCTCCGTTTTTGGCGGAGG  CACAAAGCTGACCGTGTGGGATCCGAACCAAAGAGTTGCGACAAAACAC  ACACCTGCCCTACGCGTTTTTGGGTGCTCGTGGTGGTGGTGGCGTGTCT  GCTTGCTACTCACTTCTGGTGACCGTAGCGTTTATCATTTTTTGGGTGAGGA  GCAAGCGATCCCGCTATTGCACAGCGACTACATGAACATGACCCCCCGG  CGCCCCGGGCCAACCCGGAAGCACTACCAGCCATATGCGCTCCCCGCG  ATTTCCGACGCGTATCGGTCCCGGTCAAATTTTACCGTCCGCTGACCGCC  CGGCCTATCAACAGGGCCAGAATCAGCTGTATAATGAATTAACCTCGGTA  GACGCGAGGAGTACGACGTCTCGACAAGAGAAGGGGGCGCGACCCAGA  GATGGGAGGCAAACCGCAGCGCAGGAAGAATCCACAGGAGGGCCTGTAC  AACGAATTACAGAAGGACAAGATGGCAGAGGCCCTACAGCGAGATAGGAAT  GAAGGGTGAAGGGCGTCTGGAAAGGGCCACGATGGGCTTTACAGGGC  CTAAGTACTGCCACAAAAGATACGTATGACGCGCTGCATATGCAAGCCCTC  CCCCCAGGTAAGCATGCAACCTCGATCCGGATTAGTCCAATTTGTTAAAG  ACAGGATATCAGTGGTCCAGGCTCTAGTTTTGACTCAACAATATCACCAGCT  GAAGCCTATAGAGTACGAGCCATAGATAAAATAAAAGATTTTATTTAGTCTC  CAGAAAAAGGGGGGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGC  TTAAGTAACGCCATTTTGAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAG  AAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAAC  AGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGA  TGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTTCTG  CCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTC  AGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGA  AATGACCCTGTGCCTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTG  TTCGCGCGCTTC</p>	10
48	HER2(E4)- CD28TM,ICD- CD3Z CAR	<p>AAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAAC  AGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGA  TGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTTCTG  CCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTC  AGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGA  AATGACCCTGTGCCTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTG</p>	30
			40

【 0 2 3 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

		<p> TTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCACAACCCCTCAC  TCGGCGCGCCAGTCTCCGATTGACTGAGTCGCCCGGGTACCCGTTGATC  CAATAAACCCCTCTTGCAAGTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGG  GAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTG  GGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCAC  CACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTA  GTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCCGTAAGTACTAGTAACTAGC  TCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAACTGACGAGTTCGGAACACCCGGC  CGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGGCCGTTTTTGTGGCCC  GACCTGAGTCTAAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCT  TAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAGTTCC  CGCTCCGTCTGAATTTTGTCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCG  CGTCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCTGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTT  TGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGCCTGTTACCACTCCCTTAA  GTTTGACCTTAGGTACTGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTACAACCAAGT  CGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAATGGC  CAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTC  ATCACCCAGGTTAAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCA  GACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTTTACCCCT  CCCTGGGTCAAGCCCTTGTACACCCTAAGCCTCCGCTCCTCTTCTCCA  TCCGCCCCGTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTTCGACCCCGCTCGATCC  TCCCTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTTAGGCGCCCCCATATGGCCATAT  GAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAACTTCCCTGACCCTGAC  ATGACAAGAGTTACTAACAGCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCT  ACTTAGTCCAGCAGAAAGTCTGGAGACCTTGGCGGCAGCCTACCAAGAA  CAACTGGACCGACCGGTGGTACCTCACCTTACCAGTTCGGCGACACAGT  GTGGTCCGCCGACACCAGACTAAGAACCTAGAACCTCGCTGGAAAGGAC  CTTACACAGTCTGCTGACCACCCACCGCCCTCAAAGTAGACGGCATC  GCAGCTTGGATACACGCCGCCACGTGAAGGCTGCCGACCCCGGGGGT  GACCATGACTCGAGCCATGGATTGGATCTGGCGCATCCTGTTCTCGTGGG  AGCTGCCACAGGGCGCCATTCTCAGGTTGAGCTGCAACAGTGGGGAGCCG  GACTGCTGAAGCCTAGCGAAACACTGAGCCTGACCTGTGCCGTGTACGGC  GGCAGCTTAGCGGCTACTACTGGTCTGGATCAGACAGCCTCCTGGCAA  AGGCCTGGAATGGATCGGCGAGATCAATCACAGCGGCAGCACTAACA  ACCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGA  CAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCACAGCCGATACCGCCGTGTA  CTACTGTGCCCGGATGGGCATCAATAGCGGCGGCTACCTGTACGGCATGG  ATGTGTGGGGACAGGGCACCACCGTGACAGTTTCTAGCGGAGGGCGGAGGT  TCTGGTGGCGGAGGAAGTGGCGGCGGAGGATCTCAGACAGTGGTCACAC  AAGAGCCCAGCTTCTCCGTGTCTCCTGGCGGAACAGTGACCCTGACATGT  GGCCTTAGCAGCGGCTCTGTGTCCACCAGCTACTACCCTAGCTGGTATCAG  CAGATCCCCGGACAGGCCCTCGGACACTGATCTACACCACCAACATCAG  ATCCAGCGCGTGCCCGATAGATTGGCGGATCTACCTGGGCAACAAG  CCGCACTGACAATCACAGGTGCCAGGCCGAGGACGAGTCCGACTACTAC  TGCATGCTGTACATGGGCAGCGCATCTGGGTTTTGGCGGAGGCACAAA  GCTGACCGTTCTGGGATCCGAACCAAGAGTTGCGACAAAACACACCTG  CCCTACGCGTTTTTGGGTGCTCGTGGTGGTGGTGGCGTCTCGCTTGT  ACTCACTTCTGGTGACCGTAGCGTTTATCATTTTTTGGGTGAGGAGCAAGC  GATCCCGCCTATTGCACAGCGACTACATGAACATGACCCCCGGCGCCCC  GGGCCAACCCGGAAGCACTACCAGCCATATGCGCCTCCCCGCGATTTGCG  AGCGTATCGGTCCCGGTCAAATTTTACGGTCCGCTGACGCCCGGCCCT  ATCAACAGGGCCAGAATCAGCTGTATAATGAATTAACCTCGGTAGACGCG  AGGAGTACGACGTCCTCGACAAGAGAAGGGGGCGCGACCCAGAGATGGG  AGGCAAACCGCAGCGCAGGAAGAATCCACAGGAGGGCTGTACAACGAAT  TACAGAAGGACAAGATGGCAGAGGCCATACAGCGAGATAGGAATGAAGGGT  GAAAGGCGTCTGGAAAGGGCCACGATGGGCTTTACCAGGGCCTAAGTAC  TGCCACAAAAGATACGTATGACGCGCTGCATATGCAAGCCCTCCCCCCAG  GTAAGCATGCAACCTCGATCCGGATTAGTCCAATTTGTTAAAGACAGGATAT  CAGTGGTCCAGGCTCTAGTTTTGACTCAACAATATCACCAGCTGAAGCCTA </p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p> <p>40</p>
--	--	---	---

【表 1 - 6】

		<p>TAGAGTACGAGCCATAGATAAAAATAAAAGATTTTATTTAGTCTCCAGAAAAA  GGGGGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAA  CGCCATTTTGAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAGAAGTTCA  GATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATAT  CTGTGGTAAGCAGTTCTGCCCGGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACA  GCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTGCCCGGG  CTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGT  TTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGAC  CCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTGCTTCTCGCTTCTGTTCCGG  CGCTTC</p>	
49	HER2(F1)- CD28TM,ICD- CD3Z CAR	<p>AAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAAC  AGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTGCCCGGGCTCAGGGCCAAGAACAGA  TGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTCTG  CCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTC  AGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGA  AATGACCCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTGCTTCTCGCTTCTG  TTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCAACCCCTCAC  TCGGCGCGCCAGTCCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGGTACCCGTGTATC  CAATAAACCCCTCTTGCAAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGG  GAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTG  GGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACACCCCTCAC  CACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTA  GTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCCGTTACTAGTTAGCTAACTAGC  TCTGTATCTGGCGGACCCGTTGGTGAAGTACGAGTTCCGGAACACCCGGC  CGCAACCCCTGGGAGACGTCAGGACTCCAGGGACTTCGGGGGGCCGTTTTGTGGCC  GACCTGAGTCTAAAATCCCGATCGTTTGGGACTCTTTGGTGCACCCCCCT  TAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAGTTCC  CGCTCCGCTGAATTTTGTCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCG  CGTCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCTGTGTTGTCTGTCTGACTGTGTTTC  TGATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGCCTGTTACCCTCCCTTAA  GTTTGACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACAGT  CGGTAGATGTCAGAAGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAATGGC  CAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTC  ATCACCCAGGTTAAGATCAAGGTCCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCA  GACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCTC  CCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCTCCTCTTCTCCTCA  TCCGCCCGCTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTCCGACCCCGCTCGATCC  TCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTTAGGGCGCCCCATATGGCCATAT  GAGATCTTATATGGGGACCCCGCCCTTGTAAACTTCCCTGACCCCTGAC  ATGACAAGAGTTACTAACAGCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCT  ACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAA  CAACTGGACCGACCGGTGGTACCTCACCCCTTACCGAGTCGGCGACACAGT  GTGGTCCGCGACACCAGACTAAGAACCTAGAACCTCGCTGGAAGGAC  CTTACACAGTCTGTGACCACCCCCACCGCCCTCAAAGTAGACGGCATC  GCAGCTTGGATACAGCCGCCCACGTGAAGGCTGCCGACCCCGGGGGTG  GACCATGACTCGAGCCATGGATTGGATCTGGCGCATCCTGTTTCTCGTGGG  AGCTGCCACAGGCGCCATTCTCAGGTTACAGTGGTGGAACTCGGCCCTG  GCCTGGTTAAGCCTAGCGGCACACTGTCTGACCTGTGCTGTGTCTGGC  GGCAGCATCAGCAGCAGCAATTGGTGGTCTTGGGTCCGACAGCCTCCTGG  CAAAGGCTGGAATGGATCGGGGAGATCTACCACAGCGGCAGCACCAACT  ACAACCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAG  AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACAGCCGCGGATACAGCCGT  GTAATACTGTGCCAGAATGGGAGCCAATAGCGGCGGCTACCTGTACGGCA  TGGATGTGTGGGGACAGGGACCACCGTGACAGTTTCTAGCGGAGGCGGA  GGTTCTGGTGGCGGAGGAAGTGGCGGCGGAGGATCTCAGACAGTGGTCA  CACAAAGAGCCAGCTTCTCCGTGTCTCCTGGCGGAACAGTACCCTGACA  TGTGGCTTAGCAGCGGCTCTGTGTCTACCAGCTACTACCCCTCCTGGTAT  CAGCAGACCCCTGGACAGGCTCCCCGGACACTGATCTACTCCACCAACAC  CAGATCCAGCGGCTGCCCGATAGATTCTCCGGCTCTATCCTGGGCAACA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>

【 0 2 4 0 】

【表 1 - 7】

		<p>AGGCCGCACTGACAATCACAGGCGCTCAGGCCGATGACGAGAGCGACTAC  TACTGCGTGTGTACATGGGCAGCGGCATCTGGGTTTTCGGCCGAGGCAC  AAAGCTGACCGTTCTGGGATCCGAACCAAGAGTTGCGACAAAACACACAC  CTGCCCTACGCGTTTTTGGGTGCTCGTGGTGGTGGTGGCGTCTCGCTT  GCTACTCACTTCTGGTGACCGTAGCGTTTATCATTTTTTGGGTGAGGAGCAA  GCGATCCCGCCTATTGCACAGCGACTACATGAACATGACCCCCCGGCC  CCGGGCCAACCCGGAAGCACTACCAGCCATATGCCCTCCCCGCGATTTTC  GCAGCGTATCGGTCCCGGGTCAAATTTTACGGTCCGCTGACGCCCGCCG  CTATCAACAGGGCCAGAATCAGCTGTATAATGAATTAAACCTCGGTAGACG  CGAGGAGTACGACGTCTCGACAAGAGAAGGGGGCGCGACCCAGAGATG  GGAGGCAAACCCGAGCGCAGGAAGAATCCACAGGAGGGCCTGTACAACG  AATTACAGAAGGACAAGATGGCAGAGGCCTACAGCGAGATAGGAATGAAG  GGTAAAAGGCGTCTGGAAAAGGGCCACGATGGGCTTTACCAGGGCCTAAG  TACTGCCACAAAAGATACGTATGACGCGCTGCATATGCAAGCCCTCCCCC  CAGGTAAGCATGCAACCTCGATCCGGATTAGTCCAATTTGTTAAAGACAGG  ATATCAGTGGTCCAGGCTCTAGTTTTGACTCAACAATATCACCAGCTGAAGC  CTATAGAGTACGAGCCATAGATAAAAATAAAGATTTTATTAGTCTCCAGAA  AAAGGGGGGAATGAAAGACCCACCTGTAGTTTTGGCAAGTAGCTAAGT  AACGCCATTTTGC AAGCATGGA AAAATACATAACTGAGAATAGAGAAGTTC  AGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATA  TCTGTGGTAAGCAGTCTCGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAAC  AGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTCTGCCCGG  CTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGT  TTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTCCCCAAGGACCTGAAATGAC  CCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCCG  CGCTTC</p>	10
50	HDAdIL12p70_ TK_aPD-L1	<p>AAACATCATCAATAATATACCTTATTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAG  GGGTTGGAGTTTGTGACGTGGCGCGGGGCGTGGGAACGGGGCGGGTGA  CGTAGTAGTGTGGCGAAGTGTGATGTTGCAAGTGTGGCGGAACACATGT  AAGCGACGGATGTGGCAAAGTGACGTTTTTGGTGTGCGCCGGTGTACAC  AGGAAGTGACAATTTTCGCGCGTTTTAGGCGGATGTTGTAGTAAATTTGG  GCGTAACCGAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAACCTGAATAAGAGGA  AGTGAATCTGAATAATTTGTGTTACTCATAGCGCGTAATATTTGTCTAGG  GCCGCGGGGACTTTGACCGTTTTACGTGGAGACTCGCCAGGTGTTTTTCTC  AGGTGTTTTCCGCGTTCCGGGTCAAAGTTGGCGTTTTGATATCAAGCTTATC  GATACCGTAAACAAGTCTTTAATTCAAGCAAGACTTTAACAAGTTAAAAGGA  GCTTATGGGTAGGAAGTAGTGTATGATGTATGGGCATAAAGGGTTTTAAT  GGATAGTGAAAATGTCTATAATAACTTAAATGGCTGCCAATCACCTAC  AGGATTGATGTAACATGGAAAAGGTCAAACCTTGGGTCACTAAAATAGAT  GATTAATGGAGAGGATGAGGTTGATAGTTAAATGTAGATAAGTGGTCTTATT  CTCAATAAAAATGTGAACATAAGGCGAGTTTCTACAAAGATGGACAGGACT  CATTATGAAACAGCAAAAACCTGGACATTTGTTCTAATCTTTGAAGAGTATG  AAAAATTCCTATTTTAAAGGTAAAACAGTAACTCACAGGAAAATACCAACCCA  ACATAAAATCAGAAACAATAGTCTAAAGTAATAAAAATCAAACGTTTGCACG  ATCAAATATGAATGAAATTCACACTAAAATTCACACTGATTTTGTTCATC  CACAGTGTCAATGTTGTGATGCATTTCAATTGTGTGACACAGGCAGACTGT  GGATCAAAGTGGTTTCTGTTGCGACTTACTCTTTGAGTATACCTGCAGT  CCCCTTTCTAAGTGTGTTAAAAAAAAGGGGGATTTCTTCAATTCGCCAAT  ACTCTAGCTCTCCATGTGCTTTCTAGGAAAACAAGTGTAAACCCACCTTATTT  GTCAAACCTAGCTCCAAAGGACTTTTACTCCCCACAAACCGATGTAGCTC  AAGAGAGGGTATCTGTACCAGTATGTATAGTAAAAAAGTATCCCAAGTC  CCAACAGCAATTCCTAAAAGGAGTTTATTTAAAAAACACACACACCTGTAA  AATAAGTATATATCCTCCAAGGTGACTAGTTTTAAAAAACAGTATTGGCTTT  GATGTAAAGTACTAGTGAATATGTTAGAAAATCTCACTGTAACCAAGTGAA  ATGAAAGCAAGTATGGTTGCGAGATTCAAAGAAAATATAAGAAAACCTAC  TGTTGCCACTAAAAGAATCATATATTAATACTACACAAATAGCTCTTCA  GTCTGATAAAATCTACAGTCATAGGAATGGATCTATCACTATTTCTATTCA  GCTTTGATGTAATCCAGCAGGTCAGCAAAGAATTTATAGCCCCCTTGAGC</p>	20 30 40



【表 1 - 9】

		<p>CTTGTAAATCCCAGTGCTTTGGGAGGCTGAGACAGGAGAGTTGCTTGAGGC  CAGGAGTTCAAGACCGACATGGGGAATGTAGCAAGACCCCGTCCCTACAA  AAAACTTTGAAAAATTTGCCAGGTATGGTGGTGCATACCTGTAGTCCCAGC  TACTCGGGAGGCGGAGGCAGAAGGAATCACTTGAGCCCAGGAGTTTGAGG  CTGCAGTGAGCTACGATCATACCACAGCACTCCAGCGTGGACAACAGAGTA  AGACCCTATCTCAAAAACAAAACAAAACAAAACAAAACAAAACAAAACAAAAC  AAAACTGCTGGCTGATGCAGCGGCTCATGCCTGTAATCCCAGTATTTTGG  GAGGCCCAGGTGGGCGTATCACCTGAGGTCAGGAGTTAGAGACCAGCCTG  GCCAACATGGTGAACCCCATCTCTACTAAAAATACAAAATTAGCCAGGCAT  GTGGCACGCGCCTGTAGTCCCAGTTACTGGGAGGCTGAAGCAGGAGGATC  ACCTGAGCCCGGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATCACACCACTGC  ACTCCAGCCTGGGTGACACAGCAATACCCTACCTCAAAAATAAAAAAGAAAA  AGAAAAGAAAAGTTGCTGTCCCGCTACCCCAATCCCAATCCAAACAGCC  TCTCTCATCTCACAGTAAGGGGAAAAATCACCCAAAAAGCTAAGTGATCT  TTTGAACCCAACTCTTAGAAGTCTAAGATTATATAGTCAACTCATGAAG  TGTCATCATAAAAGATACTTAATATTATTTAAGTAGAACCCACATATTTGGTTG  TCTTGGTATGTCTAGCCCCTGGCATACAAAAATTTAATAACACTGATATGG  TACCTGTGATGTGAAAATGTACTATGAGTACAGCTTTATAAATACTATATATG  TACCTATATACAGAAAAAATACAACAAAATCATAAAGCACTTATCTTTGAA  AGAGGAGTTACAGCAATTTTATTAGTTCTTTATTGCTTTTGTCTATATATTCTA  AATTTTTTCAATGAATATATACACTTTTAAAAAAATTCATGTCTTTCTTA  TAAATTATCTTTGGCAGCATGCGTTTTTATATATACATATAAAATGTATGGGA  AATTTTTAAAGGATACATTAATTAAGCAAAATATACAAACAAAAATCAGA  ATACAAAAAGATAAAAAGATTGGGAAGGGAGGGAGGAGTAAGGAGGAAG  GGTGGGTGGGTATAGAGAAATATACCAAATAATGGTAAGAAGTGGGGCTT  GACACTTTCTACACTTTTTTAAATAAAAAAAATTTTTTCTCTCTTTTTTTTT  TTTTAGAGACGAAGTCTCGCTATGTTGCCAGGCTGGTCTTGAACCTCTGG  GATCAAGAGATCCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAGTGCTTGGATTACAGGTG  TGAGCCACCACGCTGGTCACTTTCTACACTTAAATATATATTTTTTTCATT  TTCAATGTCATTTTTATTAGTTAATTTATAATACCCATTCACCATTATATTCAA  AGTCTATTTGAAGAAATAACCAGAAAGAATGAAATACTCTAGCTCACATGC  TATTCAATACTAAATTACCTTTCAAATCACATTCAGAAGCTGATGATTTAAG  CTTTGGCGGTTTTCCAATAAATATTGGTCAAACCATAATTAATCTCAATATAT  CAGTTAGTACCTATTGAGCATCTCCTTTTACAACCTAAGCATTGTATTAGG  GCTTAAATACAAGCAGCTTGACTTTTAAATACATTTAAAAATACATATTTAAGA  CTTAAATCTTATTTATGGAATTCAGTTATATTTTGGAGTTTCCAGTGCTGAG  AAATTTGAGGTTTGTGCTGTCTTTAGTCCCAAAGCTCAGTTCTGAGTTCT  CAGACTTTGGTGGAACTTCATGTATTGTCAGGTTGGCCCGTAACCTGTG  GGACAACCTCAGCCCTGTGCACATGGCCAGGAGGCTGGTTGCAAACATTT  TCAGGTAGGTGGACCAGGACATGCCCTGGTCATGGCCAGGTGGAGGCAT  AGTGCTATACAGCAGGCAGAAGTCAATATTGATTTGTTTTAAAGAAACATG  TACTACTTTCATAAGCAGAAAAAATTTCTATTCTTGGGGGAAAAGATTATGC  CAGATCCTCTAGGATTAATGCTGATGCATCTGCTAAACCTTCACATATCAG  AACATATTTACTATAGAAAAGAATGAAAATGGGACATTTGTGTGCACCTATG  TGAACATTCAAAAATATTTTACAACAATAAGTATTTTATAAATTTTATGAAC  TGAAATTTAGTTCAAGTTCTAGGAAAATACAACCTTGCTAGATATTATAAAA  ATGATACAATATATATTCATTTCAAGGCTCATCAGAATATATCTGTTATCACTT  GACAAGAATGAAAATGCACCATTTTGTAGTGCTTTAAATCAGGAAGATCCA  GAGTACTAAAAATGACTTCTTCCCTTGAAGCTTACTCACCAACTTCCCTCCAG  TTACTCACTGCTTCTGCCACAAGCATAAACTAGGACCCAGCCAGAACTCCC  TTGAAATATACACTTGCAACGATTACTGCATCTATCAAAATGGTTCAGTGCC  TGGCTACAGGTTCTGCAGATCGACTAAGAAATTTGAAAAGTCTTGTTTATTTT  AAAGGAAGCCCATGTGAATTCGCCAGAGTTTCATCCAGATATGCAGTCT  AAGAATACAGACAGATCAGCAGAGATGTATTCTAAAACAGGAATCTGGCA  ATATAACAAATGATTTCCAATCAAACAGATTTACATACCATACTTATGTCA  AGAAGTTGTTTTGTTTTATTGCATCCTAGATTTTATTTTTTGTATTTATGGTTT  ACTTTAAGCATAAAAAATTTGTCAATACAACCTTCCCAAAAGGCATAAAACAA  AAATTCATAAACTTGCATCACTTGAGTACTTCAGGTATGAATTCACAACCTT  TGTTACAACCTACTATATATATGCACACATATATATATTTGGGTATATTGG</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---	---

【 0 2 4 3 】

【表 1 - 1 0】

	<p>GGGGTTCTAATTTAAGAAATGCATAATTGGCTATAGACAGACAGTTGTCTG  GAATGAAAATCAATACTTTTGTCTATAATCGATTACTGAAATAATTTTACTTTT  CAGTAAAACCTGGCATTATAATTTTTTTAATTTTTTAAAACCTCATAATTTTTG  CCAGACTGACCCATGTAAACATACAAATTAATAAATTATGCACGTACACAT  CTGTAATAATGGCCTTCATGTAACATTTTTGTGGTTTACACATAAAATCTCT  AATTACAAAAGCTATATTATCTAAAATTACAGTAAGCAAGAAAATTAATCCAAG  CTAAGACAATACTTGAACATCAATTCATCATCTGTGACAAGGACTGCTTAA  GTCTCTTTGTGGTTAAAAGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAGACATGTTGGCCAGATG  CGGTGGCTCACACCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGTGGGCCG  ATCACCCCTGGCCTGCCAACATGGTGAACCCCGTCTCTACTAAAAACAC  AAAAATTAGCTGGGCGTGGTGGCGGGCGCCTGTAATCCAGCTACTCGGG  AGGCTGAGGCAGGAGAATTGCTAGAACCAGGAGGCAGAGATTGCAGTGA  GCTGAGATTGCACCATTGCACTACAGTCTGGGCAACAAAAGTGAACCTCA  TCTTAAAAAAAAAAGACAATGTTTCGTGGGTCCAAACAAGACTTAATGGAAG  TGAGTCTAAAAATGAGCTATGTGGCCAGGCGTAGTGGCTCCCACCTGTAA  TCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAAGCAGGCAGATCATGAGGTCAGGAGATG  GAGACCATCCTGGCCAACACGGTGAATCCTGTCTCTACAAAATTAGCTG  GGCGTGGTGGTGCCTGCCTGTAATCCCAGCTACTCAGAAGGCTCAGGCAG  GAGAATCGCTTGAACCAGGGAGTCCGGTGGCTAGAGTGAGCCGAGATTTGC  ATCACTGCACCTCCTGCCTGGTGACAGAGCAAGACTCCATCTCAAAAAAAC  AAACAAAAATAAAAGATAAAAAATGAGCTATGTGAATTAAGAGATTGATAACA  ATAGATAAACCATATTTTATTTAATTCCTAGTAATGAGTAATTTTCCAAACT  CTGGAATGGGCAGAAATGCTAGTTGGCATATTTTTACCTTTTATATTCAGA  TACATTAATAATCTCAAAAAAACACCTCAAAGCAGATGATCCGCCATCTC  CTTGGATAATTTGTGTTAACTCAGGATAACAGAAAACCAAAATTATGAGTTA  CTGATGCAATATTCTAAATGTAATAATAATTAAGCTAATAGTAGATTCTATC  TTCCAATTTTATATCAGTCTTACAAATAAACTACATATATAACTTGCCTTGCCT  TCCCTTCTGAGGGATAAAGCTGTTAGAAGAATTAATAACAGCATTCTTGACT  ATCAACCAAGGGAGGGATAAATTAATCTACTTCTAGGGACATGGGCTCAT  AACTACTACATGTGTAAGGACATGAATTTACCCAATATTACAATTTTTCTTT  TATTAGTGTGTACAGTGGAAAGATAGACATGTTCACTCTGGACAAAAAAA  ATTATACTTATCAGTTATCAGAAGCACAATGCTGAAGACAGTAGTCCATAA  CAATTTGAAGTATGTGATCGAAGTATGATATTATCTTAGTAGTAGTGAATTAT  TGTAATGTTAGTAATTTGGCAGCCACTGGGCAGAAAAATAAGAATTGAGG  CTCAATATTGATATTAATGGTGGTATTGACACATAAATTTTATCAAGTCTAC  ACAATATAAAATTACAGAAAGGTAGAAGAGTATACCAGTACAACCTCAACAT  ATCTTCACTACAAGGGAGTAAATGACATGGCCTAGTTACTATCTAATGAAC  TGCAGAAAACTAAAAGAAAACTCCAAGGCAACTCTTCTCTGTGATCTGGTT  GGTCCTTTTCTACCTTTTGAATACCCAGATACAAACAATGGATAGAAAAAC  AAAGTAGACTTGTAGTATGCAGGTCACAGTGCTAAATTCACAGAAAGAAAC  CCCTGAACTGAACTGCTCTATTTCTGGTGGTCACAAAGAGTAATTTCTGGTT  TACACCTACAGATTGATGTAATCTACACCCTGTTGATAACAGTGTGGCCAA  GGACAAAAAAGGTGCTCCGTTTTACCAATTTGTAATAAATTTATTTGGCAG  GGTAAGCTCGGCTAGGGCAGGATTACATTTCTAGGACTACCATCCCCGAAA  TTTAGAAGATATTATCCACATAAAGCATATCTTTTACATTAATTTGCAAAA  ATCTAAAAGCTTTTTCTTAGCTCAAGTGTGTCCAAGTTTACCCTGGCAGTTT  AAAACGATAGTTACAAGCAGCATGGGTTGTATCAGACACATTTGAGGGCCA  ATTTTATGTAAGTATATTGGGCAAGTTACTTCAACTATCTGTGCCTCCAAG  GTCATACTAGTGTATTTTACCTAAAGGGTACCTGTTATGTAACCTTTAGGGT  GTTTACATTAGATAATGCCTGCAAAATATTTACTTCAACGCCTAAAACATAGT  TAAGTATTCAATAAATACCTACTATTGTCACTACTAACTTAAAAGTTTAGAGA  TTAAGAGCAGAACTGGGGTGAGACAACTTAGGTTCAAATCCTAGTATTGT  TGGGTAATCTTGGGCAAGTTACTTAACTCTCTGATTTGTGTAATTTAAAAAA  TTAGTTAATATACATAACAGGGCTTAGAAGAGTATCTAGCACATAGCACCAT  TTAAGCATTTGTTATTGCTAACATGCAACAATTTAAGGGAAAGAAATTTTTT  AAAAAGGAAGAGGGATTTGCAAACTAAAAACAATGAGTATCTTATGTTCAA  GAAAACTAACAAACAGCCAGCTTAGCAATAATTAATTTCACTATATACTGG  GGCAGGCATCACACCCCAAAGCTAAAAGCGTCTACCTAGGCCAGGCACGG  TGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAAGCAGAGGCCGGGCAGATC</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p> <p>40</p>
--	--	---

【表 1 - 1 1】

		<p>GCTTGAGCTCAGGAGTTCAAGACCAGCCTGGACAACATGGCAAAACACCAT  CTCTACAAAAATACAAATATTAGGCCGGGCGCAGTGGCTCACGCCTGTAA  TCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGCGGGTGGATCACCTGAGATCAGGAGT  TCGAGAGTAGCCTGGCCAACATGGTGAACCTCGTCTCTATTAAAAATACA  AAAAATTAGCCAGGCATGGTGGCAGGCGCCTGTAATCCCAGCTACTCAGG  GGGATGAGGTAGGAGAATCGCTTGAACCCGGGAGGCAGAGGTTGCACTGA  GCCGAGATCATGCCACTGTACTCCAGCCCGGGCAACAAGAGCGAAACTCC  ATCTCAAAAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAAGTACAAATATTAGCCAG  GGATGGTGGTGCACCTGTAGTCCCAGCTACTTTGGGAGGCTGAAGTGGG  AGAATCCCCTGAGCCTGGGGAGAATCACCCGAGCCCGGAAGTCGAGGCT  GCAGTGAGCAGTGATTGTGCCACTGCACTCCATCCTAGGTGACAGAGTGA  GACCCTGTCTCAAAAAAAGAAATTGGCAGAATTAAGTAAGTTGATGTTTAG  AGATGAAAAATCAACATTTTTTCTCAGCAACTGAATAAAAAACAACAGCCAC  TACCATTTTTTTGAGTACCTATTTGTAGCCTATTTTTAACTGGTATTACTCG  AGAGAGAGAGAGCTAGGTTGAGACAGAGCTCCTTCTTAAATAACTGTAT  GACCTAGGGTATGTCTGTAGCCTCTCTGAGGCTTCAAAGGTTCTCATCT  GTAAAAATGGTAATAATCATACCATTGCTACAGGGCTGTTTTGAAGCAATT  AGGACTATGTAAGTAAACATGATGATGGCTATTATTACTGTTCCCGCCAGG  GGCCATGCAAGGTTGCTGATTCACATAGACTGTCTTATAATCCTCTCAATA  ACTCCAAGAGGTAGCCAGCACCTCAGATATACATAAAATGACTTAAGCCCA  GAGAGGTGAAGTAAGTTGCCACAGCCACACAAGTAAATAGCCAAAC  AAGCTGGATTCCCAGTTAGACTCCGTTAATAGCACTGCTCTTTACCTTAAGT  CATTACAATGCCTAATATGAAATAGAATCGCTTCTTTCTTAGGGTTCAAGTG  GTTAATTATTTAATGTATTCATTCAACAAACCATCATCGAGGACCTCTTACAA  GCCAAGTACTGTGCTAAGTGCTAGAGTTACGGCGGTGATTCCTGCCCTTAA  AAAGTTTTAGTGGGAGAACAACAGGTAACCAAGGTCATTGCCAAAAACA  AAAATAATCATAATAAAGCAGGCTAAAGCATATTTAACTGGCCGGGGTTTTG  ACTATTTTAGCAAGCATGATCAGAACGGTTGAGGAGGGAGGCCAGCAGCTT  GGCCGGTTCAACAAACAAGAAAAACCAGTGAGGGTGGAGCTAAGATACC  AGAGGCTGATTACGGTTAAGAATGTTCTTGAAGGTAAGGACCAGATTCTCA  TTTTCTATATCCTGGGGCATCGGTCAGCATGGAATCTGGATTCTAGCACAT  GTGAATTTCCGGCTTGAATGACCTAATGCCTTTTCCCTAGTTCCTTCGTGTG  TCAAATACGCATGGTTACCGCTACCAGAGCTGTAGTGGGGCTTCAATGAGG  CCATGAGCATCTCCATAAAGATGAACTACAGTGTGTGCAAACTAAAGGCA  AAACCTGGTCCCACACGCCCTCCCAGGTGGTCCGCTTTCCGTGCCGAGGC  CCCTCCAGAGGTGCCCGAGAACCTCACCATCGCACCCCAAACTTCCAGG  GAAGGGCCTCTCCCGAGAAAGCCCCACGCCCCACCCCGCGCCATCATT  CCCGAATCTGCCCTCGGCCCTCCCCGAGCAGCAGCTCGCAGGCGGCACAT  CTCAACCAAAACGCCATTTCCACCTTCTCTTCCCACACGCAGTCTCTTTTC  CCAGGGCTCCCCGAGGAGGGACCCACCCCAAAACCCCGCCATTCCGTCTCT  CCCTGCCGCCCTCGCGTGACGTAAGCCGAACCCGGGAAACTGGCCGCC  CCCGCCTGCGGGGTTCCCTGGGCCCGGCCGCTTAGAACTAGTGGATCCC  AATTGAAGGCCTGGTCTAAATGACTCCAAAATCACCCTTAATTCAAGAGAC  TGATTTCCCTGAGTCAGGCCCTTAAAGCAGCTATTTCAATGGGACAGGGA  AACAAACCCTAGGATCTGGATTAGAATCACTTGGGGGCTGCCACACCCCCAG  GGCTCTGATCCTGCCCTTCTCCCACACGCACATTACATACTGCTGCAGTG  ACCTTCCATTTCTAATGGGTTCTGGGCCATCTGTGAGGTATAGGGAATGG  AAAAGGGGTTGGGAGGCTCTGCTTACAGAAAGTTTGTGTCAGGGGCTCCC  AGAGCCTCCACAGATAGATAGCAGGGGTCCCCACCCTACCATGGCAGCTA  TAAATGTGATCAACATTTATTGGCCTAGGATACAGCAGTTAGCAAAATGCCT  GATGTAGTTCCCACTCCGTGGAGGTTGCAGGCTAGCTCTTTCCTAATGAGC  TTTACAGCAGAAGCTGTTTTATCGTTAAGTGCCCCACAGAGACACTTTACCA  GGAGGCTGGGAGAGTTCTCCAGATTTGGGAGAGGCGCAGAGACAGTGTGT  GAGCCGAGCCCTGTCTCAGCAATCCACCTGGAGGAGCTAGAGTATCCTCC  TCCCTTACCATTACAGCCGAGAGAAAAAGCCAGCTTGTGTGCCACCTCG  TGGGGTTAAGGCGAGCTGTTCTGGTTTAAAGCCTTTTCAAGTATTTGTTTTGA  TGTAAGGCTCTGTGGTTTGGGGGGAACATCTGTAACATTATTAGTTGATT  TGGGGTTTTGCTTTGATGGTTTCTATCTGCAATTATCGTCATGTATTTAAG  TGCTGTTATAGAAAACCCACACCCACTGTCCTGTAACCTTTTCTCAGTGC</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p> <p>50</p>
--	--	--	---

【表 1 - 1 2】

		<p>CAGACTTCTGTAATCACATTTAATTGCCACCTCGTATTTACCTCTACATT  TGAATCTGGCGTCTGTTTCAAGCCAGTGTGTTTTTCTTCGTTCTGTAATAA  ACAGCCAGGAGAAAAAGTGCCTCTATGTTTTATTTTTCAAGGGAGTATTCAG  TACCTACAAACCCAAGTCAGGAAGCCTGCTAGTGGCTTTGGTTCTTTGAGA  GGCTGCTCGATGCCTTGTGTGTCAGAAAGAAAGATTGAGCAGTTTTGCATC  ATGGCAAAGAAGCCTGTTATTTGGGGCTCAGCCCTCATTATAGAGGA  TGAACAGAGGGGGATGGGAGGTCACAAAGACAACCTGCCCGGGGAGCAG  GTGTGGGGGAGACTTGCCCTGAGGGTCTAGACGCTGACACCACCGTCTCT  GTCTCCCTTGTGAAGACCACACATGCCCTTCTTGACCACCCCTGCCAC  CTGATAGGCCAGGACCTGGTAGGGGGTACCCAGGTTTCATGGATGGAAC  CACATCTCCCCAAAAGTGGGGAGGTAGCTACTGGGATGCACGCCCTCCCGC  CATGTGCTATAGGAGAGCAGCTGAAGCAACAGTTGGGATCAGATGTAGTCA  CAATTGAATGCATCATCACATTTATCCCTCTAAGTGGCTGGGAGAGTTGATA  TCCTCATCCCTAAGGTACAAAATGTTCCAATTTGATCAGTGGCTTTGAGGAG  CTGAGAAAGGCATGTGCTCTGAGGCAGAGCTGTTATGTCCCGCAGAGCCT  AAAAATGCTCTAAGAACATGCTCCCTGCCAAAATTCTCAATGGCTGTGACAA  GGGACAACGATCGACCAATGGGGGTGGAAGCAGACCTCCGAGTCCAGG  GGCCAGAGCTAGGACAGAGGGTCCGGAGAAAGAGTCATTTCCCAACT  CCAGCTTTGGCCAGTCCCTCACACAGTCCCTCCTGCTTCTGCTGAGAGA  GATATCCTCATAGGTCTGGGTAAAGTCCCTCAGTCAGCTTTTCATCCCTGTC  ACCAACTTTGTCTCTGTTCTCCCTGCCCGTCTCAGGCAGCACTCCTCAGGA  AACCTCTCCAAGAGCCAGCCTCACTGCAGCGCCCACTATTGCTCCCTGCCC  TCAAGTGTCCCATCCATGCCAGGCCCCAGGCAGGCTGCAGCTTTCCCTCA  GGGCCACACCAAAGCACTTGGGCTCAGCTGTGCTGTCCCTCCATCACT  GAGCTCAGGGGCAGCAGGGGTGGGGTGCCAGGAGGCCATTACCCCTTC  TCTGGCTCTGTGTTGGACCCACTGCCAGCCACTGTGCTGTAGAACCTAC  CCGCTGGGAAAATGAAGCCCTCCCGGAGGGGCCACCTCAACTGAGAGCC  TCACGGATCACAGTTGTCCCACTCAGCTCTGCCAGCCCTCAGAGACCCAT  AGATAAAAGCTGAGCTTGGCTCGCAGAGCTGGTTCCATTTCCATTCCCAG  AGGGTTCAACTTCCCTACCCCAACCACACAGGGAACCTCAAGGCTGAGCCA  GTGTGGGCTGCAGTGCAGACCAGTTCCTGGACACGTCCTGCCACCTGAC  CCCAGGCTGGCCTCACTGCCCTGGCACTCCTGACCCTATCCTCATTCTC  CTGGCAGTGGCTGTTCTGCCATTCCGCTTTCCCTTAGCTGTCTCTCACTG  TACTGTGAGCTTCTCTTTCCAGGTGCCCCCAAGGGCTTTCCACATGAC  CCTGTCACCCCACAGCCCATCCAGCACCAATTCCAGCTCTCTGCCACCTT  CAAAGGAGTGACAGTGCCCTGCTTCACTCCCACTCACCCCTCAACCCAGA  GCAATCTGGCTCCAGTCTTGCCCTTCCCCCTAAGTACTCTAGTCACAGTT  CCAAATTCCTCTGGTCATAAAGCCAAATGAAGCTTCTGGTCTCAGCCG  ACTTGGCACTTCCAGCAGTACTGGACTCTCTCTCCAGAAACCTGTTTCC  CTTGGCTCCTGGAGCCCACACTCTGCTGGAATCCTTCTGCTCTCTGGCCT  GTAGCCTGGCCCTCTCTCCAACTGAGGTCCATTCTCTCTGCTCTCTCCA  CAAGATGTTGCTCCTTCCATTACTTCTCCCTCTCAACCAAAGCTCCTTCAT  TAGCTCTTTATCTTCTGTTTTCTTCCCTGGGCAGACGAATGGATTCAAGAG  CCTGTGGCCAGCAGCCCACTCCAGGATCTCAGCACTTCCAGCATCCC  AGTACCCTAGCATCTCAATACCCAGCACCCAGCACCATAGTATTCCAGC  ACCCATTGTCCAAGCATCTCAGCACTCCAGCATCCCAGCACCCCAACT  CCAGCAGCCAGAAATCTCAGCACCTAGCACTGCAGCATCTCAGGACCC  AGCACTTCCAGCATCCCAGCACACTAGTACTCCAGCATCTCGGCACCCAGC  ACCTAGGCATCCCAACACCCAGCAOCCAGCACTTAAGCATCCCACCACTA  CAGTATCTCAACACTCCAGCACCCAGCACCATAGTGTCCAGCACCCAG  CATCCCAACACCCAGCACTTAAGCATCCCAACACCTCGGCATCCCAACAC  CCCAGCACTGCAGCATCTCAGCACCTTAGCATCCCAGTGCCTAGCATCTC  AATGCTCCAGCACACCAGTACTACAGTATTCCAGCACCCAGCACTCCAGC  ATCTCAGCACTGCAGCACTGCAGCACTCCAGCATCCCAAAATCCCAGCATC  CCAACACCCAGCAGACCAGCAGACCAGCATCTCAGCACCCGAGCATCCA  AGGACTATCCAGCATCCCAGCAACCCAGCACCTCAGCATCCCAACACCC  CAGCATTTCCAGCATGGCAACACCCAGTACCCAGCACTTCCAGCACCCAG  TATCCAGCATCTCAGCGACCCAGTATCACAAAACCTCAGCATCCTAGCAC  CCCAGCACCCAGCACCTTAGCACCTTAGCATCCCAGCATCTCAGCGCCTC</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	--	---

【 0 2 4 6】

【表 1 - 1 3】

	<p>AGCATCTTGATATTCTGGCTGAGGTCAGCGTGGTGTATCTAGTCAGGGTCC      TAACTTTCACTTCGCAGGGAAATGCTGCTGGACTGGGTTCATGTTGGGCT      GAAGCTCTCTAGACCCCTTGAAGACAGCATAAAAGAGCTTGGAGACGCTGG      GTGTCCCCCATGGAAGAGTTCACCTCTATCCTGCTTTGACAACAGCCTTCT      CTGGGGTCCCTCACGGGCCCTCTTTCTACTGCAAGTTTGTCTCTGAGAA      GACTGTGATGCAGAAGTCACTCAGCTGCCTGTGGCTCCTGAAGAGCTGAA      GGTGGAGGCCTGTAGGCCTCCCTATGAGAGGCGCAGAAAAACCATGATT      GCTAGTGGGGAGGTGCTCCCTCTACAACCCACTCCATAATCTGCCCCCGC      CCAGCTCTGAGGCCAGCCCCAGGGGAAAAATGCCAGATCCCAGGGAGGT      GTGTGAGACCTCAGGGGCTCCCTCCTCCCTTACAGCAGGCTCAGGGCCCT      GGGGGCTCAGGGCCAAGGTCTGTGGGTAAGCTACTATCTCTCACTTGTCT      CTCTAGCCACAAAAGCCAGGGAGATCTGGCAATGGACATGAGGTTCTGAA      GAAGCACATATGACTGGCTTCTAATGCGTGGTTGTTGAGTATTCAATAAA      CACGCATGGGCCAGGCATGGGGAATAGACAAACATGATCCCCAACCTCT      CCCAGAGTGAAGTGGGAGGGAGGAGTTCATCCCTCAGGATTACACCAG      AGAAACAAACCAGCAGGAGATATATATGGTTTTGGGGGTCAAGAAAGAGG      AAAACCTGGCAAGGCAAGTCCAAAATCATAGGACAGGCTGTCAGGAAGG      GCAGCCTGGAACCTCTCAAGCAGGAGCTGATGCTGCAGTCCACAGGCAGA      ATTTCTTCTTCCCTCGGGGAAATCTCAGCTTTGTTCTTAAGGCCCTTCAACTG      ATTGGCTGAGGTCTGCCCTTCCCCACATTCTCCAGGATAATCTTCCCTTAC      TTAAGTCAACTATTAATCACAGCTACAAAATCCCTTACAGCTACACATAG      ATCAGTGTGATTGACGAACAGCCCCTACAGCCTAGCCAAGTTGACACAT      AAACTAACCATCACAGGGGGACAAATGATGTAACACATCAACAAATAAAA      CAGTAACAAGTTAAGGTCTATGGAAAAACACAGAAGGGGCAGAGAGAAAG      AAAGCAAGAAGGAGAGTCCCAGTTTGTAGGGCTTGTGGAAAGTGGGGAG      CAGTTCTCTTAGCTAGGATATTTGGGAAAGGCATATCTGAAGGAGTGATAT      TTGAGCTTAGATTAAGATGGGAAGGAGCAAGCCATGCAAAGAGCTAGGA      TGTTCCAAGCAGAGACGGAACAGCAAGTGCAATGTCAGGAGGAATAGAA      GGAGGCTGGTGGGTGGGTCCAGTGAGCAAGAGGAGGGCAGGCAGGAGA      GGGGATGGGAGGTGGCAGGCCAGACCACCCAGGGCCCTGGAGACTA      TCCTGATCCAACAAGGGAAGCCTTGAGTCACTTCAGTGTCCATGTGGAGAA      TGGACCTCAGACTGAATGAGGGAGGCAGTAAGGAGGGCCTCTACCTCCAG      GGCTTCGCCCTGTGGACTGCGCATAGACATCTCCAACCTCAGAAAGTCTGAA      CCAAACCTTCCATAGTTCCCCCAAGTCTGGGCATCCTCTACTCAGTGAAA      GGCAGCCATCACACCTCCCTGCCCTGCTCCCGGATGCCCAAACTCCTCTT      GGTCTCCAAGTCCAGAACCTGAGACTTGTCTTGATGTTTGTCTTTCCCTCA      CCCTTTCTGTATTCTGGGAAGATGGGTTTTTTTTCCCCAGATGAATCTGTAA      AACTTCTGTGATCACAATAAAAATTCTGGCAGTATTATTTCTGGAACATGAC      AAAGTGATTCAAATTTATTTATCTGGAAGACTACAAAACAAGAATGCCAGG      AAATTTCTAAAAAGAAAGAAGAAGGAGGAGGAGAAAGAAGGAGGAGGAAAA      GGAGGAGAAGAAGAAAAGAAAAGAACCAAGAAAGGGTTCTAGCTCTACCA      AATATTAACATATCATGAAGCTATTTAAAACAATATGGTTGTGGATACTGA      AAAAGATGTGAATAAAGTGGAAAGAAAATAAATAGAAATGCACATGGGGAT      TGAGACTGTGAAAAAGGCAGCATCTCACATCAGTGAGGGATGTTCAACACC      TGGTGTGGGAAAAGTGGCTAGTCATTTAAACCAACAAGTGGTCTCTA      CCTCACTCCTGACATTAAGATACATTTAGATGATTCAAAGAGTAAGACAGAA      AAAATAACACGTGAAAACACTATCAGAAAACAACGTGGGCCAGGTGTGGTG      GGTACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCAGACAGATCAC      CTGAGGTGGGGAGTTCAAGACCAGCCTGACCAACATGGTGAATCCTGTCT      CTAATAAAAATACAAAATTAGCTGAGCGTGGTGGCGCATGCCTGTAATCCC      AGCTACTCAGGAGGCCGAGGCAGGAGAATCACTTGAACCTGGGAGGCAGA      GTTGTGGTGAGCCGAGATCACGCCATTGCACTCCAGCCTGGGCAACAAG      AGTGAATAATCCATCTAAAAAAAAAAAAAAAAAGCCAAGGTGGATATTTTATA      GTATCAGGGTAGATCAAGCTTCTCCAATCATGACATGAAACCCAGAAACCA      TAAAAGAAAAGAATGATAAAATTGCCACGTAAGTAAAAGCTTGCACACA      GAAAAACACCATACAGGTTACAAGATGAGCAGCAAAATCAGAGAAAAACA      TTGCAATTCAGGACACACAGAGGCTATTGTTCTAATATTTAAAAATAAAG      TAGTGGATTGTCTACAAAAGATGAAGACAAGAATTTTCAGAAAACCAATAC      TGCATGTTTTCACTTACAAGTGAAGCTAACACTGAGTACACGTGTACACA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---

【 0 2 4 7】

【表 1 - 1 4】

	<p>AAGAATGGAACCATAGGCCAGGCACCGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGT  ACTTTGCGAGGCCGAAGCGGGCGGATCACCTGAGGTGAGGAGTTCGAGAC  CATCCTGGCCAACATGGTGAAACCCAGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTAG  CCGGGCGTGGTGGTGGGTGCCTGTAATCCCAGCTACTCGGGAGGCTGCG  GCAGTAGAATCGCTTGAACCCTGGAGGTGGACCTTGCAGTGAGCCGAGAT  CGCACCACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAGTGAGACTCCATCTCAAAAA  AAAAAAAAAGGAATAGACAATAGACACTGGGGCCTACTTGAGGGAGGAG  GGTGAGGATCAAAAACCTGCCTATCAGGTAATGCTTATTACCTGGGTGG  TGAATAATCTGTACACCAAACCCAGTGACATGCAATTTACCGATGTAACA  AACCTGCCCATGTACCCGCTGAACCTAAAATAAAAGTTGGAAAAAATATAG  AAATTTCTTTGTAATAGCCAAAACTGCAAACAGCCCAGGTGTCTATTAGT  AGAAATGCATAAAACAAACTCGGGCATGTTTCATACAATGTAAAACTACTCATCA  ATAAAAAGTGATACTTCTCAGCAATGAAAAGAACTAGCTACTGATACCAGC  TACAACATGGATGGATTTCAAGTGCTTTATGATGAGAGCAAGAAGCCAGAC  ACAAAAGTGTCTATATATATACAGTATATACGTATATATACACATATATA  CAGTATATATACATATACATGTATATATATACTGTATATATATATATAT  ATACACAGTATATATACATATATACAGTGTATATATACTGTGTATATATAC  ATGTATATACTGTGTATATATACATGTATATATACTGTGTATATATACATGT  ATATATACTGTGTATATATACATGTATATATATGTATACTGTATATATACTGT  TATATATACACATATATACAGTATATATACAGTATATACTGTATATATAC  AGTATATACTGTATATATACATATATACAGTATATATGTAAATACATATAT  ACAGTATATATGTAATATACATATATACATGTATATATATACTATATATAT  ACATATATAGTGTATATATACATATATACATGTATATATTTACTATATGATTCC  ATTTATATAAAGTGCCAAAACAGTCAAAAATAATCTATGTGAAAAAATCAAC  AAAGGGATCCCCGGGCTGCAGGAATTCGATGGCGCGCCGACGTCCGAT  GCAGTTAGGGATAACAGGGTAATACGACCATGGCATGTCTCTAGACTCGA  GCGGCCGCAATAAAATATCTTTATTTTTCATTACATCTGTGTGTTGGTTTTTG  TGTGAATCGTAACTAACATACGCTCTCCATCAAAAACAAAACGAAACAAAACA  AACTAGCAAAATAGGCTGTCCCGAGTGCAGGTGCAGGTGCCAGAACATTTCT  TCTATCGAAGGATCTGCGATCGCTCCGGTGCCCGTCAAGTGGGCAGAGCGC  ACATCGCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTGGCAATTGAAC  CGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAACCTGGGAAAGTGATGTCGTGT  ACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCCTATATAAGTGCA  GTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAG  CTGAAGCTTCGAGGGGCTCGCATCTCTCCTTACGCGCCCCGCCGCCCTAC  CTGAGGCCGCCATCCAGCCGGTTGAGTCGCGTTCTGCCGCTCCCGCCT  GTGGTGCCTCCTGAACTGCGTCCGCGCTAGGTAAGTTTAAAGCTCAGGT  CGAGACCGGGCCTTTGTCCGGCGCTCCCTTGGAGCCTACCTAGACTCAGC  CGGCTCTCCACGCTTTGCCTGACCCTGCTTGTCTCAACTCTACGCTTTTGT  CGTTTTCTGTTCTGCGCCGTTACAGATCCAAGCTGTGACCGGCGCCTACGT  AAGTGATATCTACTAGATTTATCAAAAAGAGTGTTGACTTGTGAGCGCTCAC  AATTGATACTTAGATTCATCGAGAGGGACACGTCGACTACTAACCTTCTTCT  CTTTCCTACAGCTGAGTACCCGGCGAAGGAGGGCCACCATGGGTACCA  GCAGTTGGTCACTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCTCCCTCGTG  GCCATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAGAATTGGATTGGTATC  CGGATGCCCTGGAGAAATGGTGGTCTCACCTGTGACACCCCTGAAGAA  GATGGTATCACCTGGACCTTGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTGG  CAAAAACCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACAC  CTGTCAAAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTGCTCCTGCTGCTTCAAA  AAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGATTTTTAAAGGACCAGAAAGAACC  CAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACGTTTC  ACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGATTTGACATTCAGTGTCAAA  AGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCAAGGGGTGACGTGCGGAGCTGCTAC  ACTCTCTGCAGAGAGAGTCAAGAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAG  TGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCCTGCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCC  CATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCAAGCTCAAGTATGAAAACCTACAC  CAGCAGCTTCTTATCAGGGACATCATCAAACTGACCCACCCAAGAATT  GCAGCTGAAGCCATTAAGAATTCTCGGCAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGT  ACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGT</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---

【表 1 - 1 5】

		<p>TCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGATAGAGTCTTCACGG  ACAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGCCGCAAAAATGCCAGCATTAGCGTGC  GGGCCAGGACCGCTACTATAGTCATCTTGGAGCGAATGGGCATCTGTG  CCCTGCAGTGTTCCTGGAGTAGGGGTACCTGGGGTGGGCGCCAGAACT  CCCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGAATGTTCCCATGCCTTCACCACTCCCA  AAACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGACAACTC  TAGAATTTACCCTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGAAGATATCACAA  AGATAAAACCAGCACAGTGGAGGCCTGTTTACCATTGGAATTAACCAAGAA  TGAGAGTTGCCTAAATTCAGAGAGACCTCTTTCATAACTAATGGGAGTTGC  CTGGCCTCCAGAAAGACCTCTTTTATGATGGCCCTGTGCCTTAGTAGTATT  ATGAAGACTTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGC  TGCTGATGGATCCTAAGAGGCAGATCTTTCTAGATCAAACATGCTGGCAG  TTATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGTGAGACTGTGCCAC  AAAAATCCTCCCTGAAGAACC GGATTTTATAAACTAAAATCAAGCTCTG  CATACTTCTCATGCTTTCAGAAATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTGATG  AGCTATCTGAATGCTTCTTAAAAAGCGAGGTCCCTCCAAACCGTTGTCATTT  TTATAAACTTTGAAATGAGGAACTTTGATAGGATGTGGATTAAGAACTAG  GGAGGGGCTAGCTCGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCA  CAACTAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATT  GCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATATAAGC  TGCAATAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCA  GGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTAAAGCAAGTAAAACCTCTACAAATGTGG  TAGATCCATTTATTAGCTAGGAGTTTCAGAAAAGGGGGCCTGAGTGGCCCC  TTTTTCAACTTAATTAACCTGCAGGGCCTGAAATAACCTCTGAAAGAGGAA  CTTGTTAGGTACCTTCTGAGGCTGAAAGAACCAGCTGTGGAATGTGTGTC  AGTTAGGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAGATATGCAA  AGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCC  CCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATA  GTCCCCTAGTTTCATCACCACCGCCACCCCGCCCGCCCGCCCGCCATCTG  AAAGGGTCTAGGGGATTTGCAACCTCTCTCGTGTGTTTCTTCCGAGA  AGCGCCGCCACACGAGAAAGCTGGCCGCGAAAGTCTGTTGGAATCACTT  CCAACGAAACCCAGGCATAGATGGGAAAGGTGAAAGACACGTTGTCAT  GGCTACCGTTTCCCCGGTCACGGAATAAACGCTCTCTAGGATCCGGAGTA  GTTCCGCGCGACCTCTCTAAAAGGATGGATGTGTTCTCTGCTTACATTCAT  TGGACGTTTTCCCTTAGAGGCCAAGGCCGCCAGGCAAAAGGGCGGTCCC  ACGCGTGAGGGGCCCGCGGAGCCATTTGATTGGAGAAAAGCTGCAAACCC  TGACCAATCGGAAGGAGCCACGCTTCGGGCATCGGTCAACCGCACCTGGAC  AGCTCCGATTGGTGGACTTCCGCCCCCCTCACGAATCCTCATTGGGTGC  CGTGGGTGCGTGGTGGCGCGGATTGGTGGGTTGATGTTCCCGTCCCC  GCCCGCGAGAAGTGGGGGTGAAAAGCGGCCCGACCTGCTTGGGGTGTAG  TGGGCGGACCGCGCGGCTGGAGGTGTGAGGATCCGAACCCAGGGGTGGG  GGGTGGAGCGGGCTCCTGCGATCGAAGGGGACTTGAGACTCACCGGTGCG  CAGTGCATGAATCTAGAACCATGGCTTCTACCCCGGCCATCAGCACGCGT  CTGCGTTCCGACCAGGCTGCGCGTTCTCGCGGCCATAGCAACCGACGTACG  GCGTTGCGCCCTCGCCGGCAGCAAGAAGCCACGGAAGTCCGCCCCGAGC  AGAAAATGCCACGCTACTGCGGGTTTATATAGACGGTCCCCACGGGATG  GGGAAAACCACCACCGCAACTGCTGGTGGCCCTGGGTTGCGCGGACGA  TATCGTCTACGTACCCGAGCCGATGACTTACTGGCGGGTCTGGGGGCTT  CCGAGACAATCGCAACATCTACACCACACAACACCGCCTTGACCAAGGT  GAGATATCGGCCGGGACCGCGCGGTGTAATGACAAGCGCCCAGATAA  CAATGGGCATGCCTTATGCCGTGACCGACGCGCTTCTGGCTCCTCATATCG  GGGGGAGGCTGGGAGCTCACATGCCCCGCCCCGGCCCTCACCTCAT  CTTCGACCGCCATCCATCGCCGCCCTCCTGTGCTACCCGGCCGCGGAT  ACCTTATGGGCAGCATGACCCCCAGGCCGTGCTGGCGTTCGTGGCCCTC  ATCCCGCCGACCTTGCCCGGCACAAACATCGTGTGGGGGGCCTTCCGGA  GGACAGACACATCGACCGCCTGGCCAAACGCCAGCGCCCCGGCGAGCGG  CTTGACCTGGCTATGCTGGCCGCGATTGCGCGCTTTACGGGCTGCTTGC  CAATACGGTGGGTATCTGCAGGGCGCGGGTCTGGCGGGAGGATTGG  GGACAGCTTTCGGGGACGGCCGTGCCGCCAGGGTGGCGAGCCCCAGA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---	---

【 0 2 4 9】

【表 1 - 1 6】

		<p>GCAACGCGGGCCACGACCCCATATCGGGGACACGTTATTTACCCTGTTTC  GGGCCCCCGAGTTGCTGGCCCCAACGGCGACCTGTACAACGTGTTTGCC  TGGGCCCTTGGACGCTTGGCCAAACGCCTCCGTCCCATGCACGTCTTTATC  CTGGATTACGACCAATCGCCCCGCCGGCTGCCGGGACGCCCTGCTGCAACT  TACCTCCGGGATGATCCAGACCCACGTCACCACCCAGGCTCCATACCGA  CGATCTGCCACCTGGCGCGCACGTTTGCCCGGGAGATGGGGGAGGCTAA  CTGAGTATACCCTAGGATTATCCCTAATACCTGCCACCCCACTCTTAATCAG  TGGTGAAGAACGGTCTCAGAAGTGTGTTTCAATTGGCCATTTAAGTTTA  GTAGTAAAAGACTGGTTAATGATAACAATGCATCGTAAAACCTTCAGAAGGA  AAGGAGAATGTTTTGTGGACCACTTTGGTTTTCTTTTTGCGTGTGGCAGTT  TTAAGTTATTAGTTTTTAAAATCAGTACTTTTTAATGGAAACAACCTTGACCAA  AAATTTGTCACAGAATTTGAGACCCATTAATAAAGTTAATGAGAAACCTG  TGTGTTCCCTTGGTCAACACCGAGACATTTAGGTGAAAGACATCTAATTCTG  GTTTTACGAATCTGGAAACTTCTTGAAAATGTAATCTTGAGTTAACACTTCT  GGGTGGAGAATAGGGTTGTTTTCCCCACATAATTGGAAGGGGAAGGAAT  ATCATTTAAAGCTATGGGAGGGTTTTCTTTGATTACAACACTGGAGAGAAATG  CAGCATGTTGCTGATTGCCTGTCACTAAAACAGGCCAAAAACTGAGTCCTT  GGGTTGCATAGAAAGCTGCCTGCAGGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGC  CCGCTGGCTGACCGCCAACGACCCCGCCATTGACGTCAATAATGAC  GTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGT  GGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATG  CCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCAT  TATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCTACTTTGGCAGTACATCTACG  TATTAGTCATCGCTATTACCATGATGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGG  GCGTGGATAGCGGTTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCAATTGA  CGTCAATGGGAGTTTGTGTTGACTAGTTACCGGCGGAAACGGTCTCGGGTT  GAGAGGTCACCCGAGGGACAGGCAGCTGCTGAACCAATAGGACCGGGCG  ACAGGGCGGATGCTGCCCTCATTGGCGGCCGTTGAGAGTGACCAAGAGC  CAATGAGTCAGCCCCGGGGCGTAGCAGTAGCAGTAAAGTTGCCGGAGGAG  CCGCTTCGAATCGGCAGCGGCCAGCTTGGTGGCATGGACCAATCAGCGTC  CTCCAACGAGGAGCGCCTCGCCAATCGGAGGCCTCCACGACGGGGCTG  GGGGGAGGGTATATAAGCCGAGTCGGCGGGCGGCGCTCCACACGGGCC  GAGACCACAGCGAGGGAGCGTCTGCCTCTGCGGGGGCCGAGAGGTAAG  GCCGCGGCTGCCCTTTCCAGGCCAACTCGGAGCCCGTCTCGTGGCTCCG  CCTGATCGGGGGCTCCTGTGCGCCCTCAGATCGGTGCGAACGCCGTGCGG  CTCCGGGACTACAAGCCTGTTGCTGGGCCCCGAGACTGCCGAAGGACCG  CTGAGCACTGTCTCAGCGCCGGCACCATGGATTGGATCTGGCGGATCCT  GTTCTTGTGGGAGCTGCCACAGGCGCCCACTTCTGAAGTTCAGCTGGTTCA  GTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGCTCCTGCA  AAGCTTCTGGCGGCACCTTCAGCAGCTACGCCATCTCTGGGTTGACAG  GCCCTGGACAAGGCCTGGAATGGATGGGCAGAATCATCCCCATCCTGGG  AATCGCCAACACGCCAGAAATTCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCG  ACAAGAGCACAAAGCACCAGCCTACATGGAAGTACAGCCTGAGAAGCGAG  GACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAGCGGCCACGGCTACAGCTACGG  CGCCTTTGATTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTACCCTTTCTAGCGGAG  GCGGAGGTAGTGGTGGCGGAGGTTACGGCGGGGAGGATCTCAATCTGT  GCTGACACAGCCTCCAAGCGTGTGAGGTGCTCCTGGCCAGAGAGTGACAA  TCAGCTGTACAGGCAGCAGCAGCAACATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC  TGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAACTGCTGATCTACGGCAAC  AGCAACAGACCCAGCGCGTGCCTGATAGATTTCCGGCTCTAAGAGCGG  CACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGGACTGCAGGCCGAGGACGAGGCC  GACTACTACTGTGAGAGCTACGACAGCAGCCTGTCCGGCTACGTTGT  GTTTGGCGGGGAAACAAAGCTGACCGTGTGGAAGCCAAGAGCTGCGACA  AGACCCACACCTGTCTCCATGCTCCTGCTCCAGAAGTGTGCGGGGACCTT  CCGTGTTCTGTTTCTCCAAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGAA  CCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCAGAA  GTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGAC  CAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGC  TGACAGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAG</p>	
			10
			20
			30
			40

【 0 2 5 0】

【表 1 - 17】

		<p>GTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGC  CAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCAGGTTTACACACTGCCACCTAGCAGGG  ACGAGCTGACCAAGAATCAGGTGCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTC  TACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAA  CAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCT  GTACTCCAAGCTGACTGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGT  TCAGCTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACACAAG  TCCCTGTCTCTGAGCCCCGGAAGGTGGCGGTGGCTCTTACCCTTACGA  CGTGCCAGATTACGCCGGCTATCCCTACGATGTGCCTGACTATGCTGGCTA  CCCCTATGACGTCCCCGACTACGCTTAACTAGCTACGGAATTCCGGCTAGC  TGGCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAATA  ATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATT  TGTAACCATTATAAGCTGCAATAAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCA  TTATGTTTCAGGTTCCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTAAAGCAAGTAAA  ACCTCTACAAATGTGGTATGGAAATGTTAATTAAGTCCATGACCAAAATC  CCTAACGTGAGTTTTCTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATC  AAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTCTGCGCGTAATCTGTGCTGCTGAAA  CAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGCGCGATCAAGAGCTAC  CAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAATA  CTGTTCTTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAAGTCTGTAG  CACCGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGTGCCA  GTGGCGATAAGTCGTGCTTACCAGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGG  ATAAGGCGCAGCGGTCCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAG  CTTGGAGCGAACGACCTACACCGAAGTGAAGTACCTACAGCGTGAGCTATG  AGAAAGCCCGACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAA  GCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAA  CGCCTGGTATCTTATAGTCTGTCCGGTTTCCGACCTCTGACTTGAGCG  TCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGGCGGAGCCTATGGAACACGCCA  GCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGTGCTGCTCAGG  GTTTCAAATCGATAAGCTTGGATCCGGAGAGCTCCCAACGCTCGGCTAG  CTAGTAGGGATAACAGGGTAATAAGCGTCGACGGCGCGCCCTAGGGGCC  GGCCTTAATTAATCAAGCTTATCGATACCGTCAACCTCGAGGGGGGGCA  TCACTCCGCCCTAAACCTACGTCACCCGCCCGTTCCACGCCCCGCGC  CACGTCACAACTCCACCCCTCATTATCATATTGGCTCAATCCAAAATAA  GGTATATTATTGATGATGTTT</p>	<p>10</p> <p>20</p>
51	ICOSTAT	<p>TAACATCATCAATTATACCTTCCATTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAG  GGGGTGGAGTTTGTGACGTGGCGCGGGGCGTGGGAACGGGGCGGGTGA  CGTAGTAGTGTGGCGGAAGTGTGATTTGCAAGTGTGGCGGAACACATGT  AAGCGACGGATGTGGCAAAAGTACGTTTTTGGTGTGCGCCGGTGTACAC  AGGAAGTGACAATTTTCGCGCGTTTTAGGCGGATGTTGTAGTAAATTTGG  GCGTAACCGAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAAGTGAATAAGAGGA  AGTGAAATCTGAATAATTTGTGTTACTCATAGCGCGTAATATTTGTCTAGG  GCCGCGGGGACTTTGACCGTTTTACGTGGAGACTCGCCAGGTGTTTTTCTC  AGGTGTTTTCCGCGTACGTGCGCGGCTCGTGGCTCTTCCGGGAAAAGGAT  TCTCGAAAGTGGTTCGAGTACGTGCGCGGCTCGTGGCTCTTCCGGGAAA  AGGATTCTCGGAAAGTGGTTCGAAGTACGTGACCCACAAACCCCGCCAG  CGTCTTGTGATTGGCGTGCAGCTGTACGGGGTCAAAGTTGGCGTTTTTATT  ATTATAGTCAGCTGACGTGTAGTGTATTTATACCCGGTGAATTCCTCAAGAG  GCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGTAGAGTTTTCTCCTCCGAGCCGCTCCGA  CACCGGGACTGAAAATGAGACATATTATCTGCCACGGAGGTGTTATTACCG  AAGAAATGGCCGCCAGTCTTTGGACCAGCTGATCGAAGAGGTAAGTGGCT  GATAATCTTCCACCTCCTAGCCATTTTGAACCACCTACCCTTCAACGAAGT  ATGATTTAGACGTGACGGCCCCGAAGATCCCAACGAGGAGGCGGTTTTCG  CAGATTTTCCCGACTCTGTAATGTTGGCGGTGCAGGAAGGGATTGACTTA  CTCACTTTTCCGCCGGCGCCCGTTCTCCGGAGCCGCTCACCTTTCCCG  GCAGCCCGAGCAGCCGGAGCAGAGAGCCTTGGTCCGGTTTTCTATGCCAA  ACCTTGTACCGGAGGTGATCGATCCACCCAGTGACGACGAGGATGAAGAG  GGTGAGGAGTTTGTGTTAGATTATGTGGAGCACCCCGGGCACGGTTGCAG</p>	<p>30</p> <p>40</p>

【表 1 - 1 8】

		<p>GTCTTGTCAATTATCACCCGGAGGAATACGGGGGACCCAGATATTATGTGTTC  GCTTTGCTATATGAGGACCTGTGGCATGTTTGTCTACAGTAAGTGAAATTA  TGGGCAGTGGGTGATAGAGTGGTGGGTTTTGGTGTGGTAATTTTTTTAAAT  TTTTACAGTTTTGTGGTTAAAGAATTTTGTATTGTGATTTTTTTAAAGGTCC  TGTGTCTGAACCTGAGCCTGAGCCCCGAGCCAGAACCAGGAGCCTGCAAGAC  CTACCCGCCGTCCTAAAATGGCGCCTGCTATCCTGAGACGCCCGACATCA  CCTGTGTCTAGAGAATGCAATAGTAGTACGGATAGCTGTGACTCCGCTCT  TCTAACACACCTCCTGAGATACACCCGGTGGTCCCGCTGTGCCCCATTA  CCAGTTGCCGTGAGAGTTGGTGGGCGTCGCCAGGCTGTGGAATGTATCGA  GGACTTGCTTAACGAGCCTGGGCAACCTTTGGACTTGAGCTGTAACGCC  CAGGCCATAAGGTGTAACCTGTGATTGCGTGTGTGGTTAACGCCTTTGT  TGCTGAATGAGTTGATGTAAGTTTAATAAAGGGTGAGATAATGTTTAACTTG  CATGGCGTGTAAATGGGGCGGGCTTAAAGGGTATATAATGCGCCGTGG  GCTAATCTTGGTTACATCTGACCTCATGGAGGCTTGGGAGTGTGGGAAGA  TTTTCTGCTGTGCGTAACTTGCTGGAACAGAGCTCTAACAGTACCTCTGG  TTTTGGAGTTTTCTGTGGGCTCATCCAGGCAAGTTAGCTGCGAGAATT  AAGGAGGATTACAAGTGGGAATTTGAAGAGCTTTTGAATCCTGTGGTGAG  CTGTTTGATTCTTTGAATCTGGGTACCAGGCGCTTTTCCAAGAGAAGGTC  ATCAAGACTTTGGATTTTTCCACACCGGGGCGCGCTGCGGCTGCTGTTGCT  TTTTGAGTTTTATAAAGGATAAATGGAGCGAAGAAACCCATCTGAGCGGG  GGGTACCTGCTGGATTTTTCTGGCCATGCATCTGTGGAGAGCGGTTGTGAG  ACACAAGAATCGCCTGCTACTGTTGTCTTCCGTCCGCCCGGCGATAATACC  GACGGAGGAGCAGCAGCAGCAGCAGGAGGAAGCCAGGCGGCGGCGGCA  GGAGCAGAGCCCATGGAACCCGAGAGCCGGCCCTGGACCCTCGGGAATGA  ATGTTGTACAGGTGGCTGAACTGTATCCAGAAGTACGACGCAATTTGACAA  TTACAGAGGATGGGCGGGCTAAAGGGGGTAAAGAGGGAGCGGGGGGCG  TTGTGAGGCTACAGAGGAGGCTAGGAATCTAGCTTTTAGCTTAATGACCAG  ACACCGTCTGAGTGTATTCTTTTCAACAGATCAAGGATAATTGCGCTAAT  GAGCTTGATCTGCTGGCGCAGAAGTATCCATAGAGCAGCTGACCACTTAC  TGGCTGCAGCCAGGGGATGATTTTGGAGGAGCTATTAGGTATATGCAAAG  GTGGCACTTAGGCCAGATTGCAAGTACAAGATCAGCAAACCTTGTAATATC  AGGAATTGTTGCTACATTTCTGGGAACGGGGCCGAGGTGGAGATAGATAC  GGAGGATAGGGTGGCCTTTAGATGTAGCATGATAAATATGTGGCCGGGGG  TGCTTGGCATGGACGGGGTGGTTATTATGAATGTAAGGTTTACTGGCCCCA  ATTTTAGCGGTACGGTTTTCTGGCCAATACCAACCTTATCTACACGGTGT  AAGCTTCTATGGGTTTAAACAATACCTGTGTGGAAGCCTGGACCATGTAAG  GGTTCGGGGCTGTGCCTTTACTGCTGCTGGAAGGGGGTGGTGTGTGCC  CCAAAAGCAGGGCTTCAATTAAGAAATGCCTCTTTGAAAGGTGTACCTTGG  GTATCCTGTCTGAGGTAACCTCCAGGGTGCGCCACAATGTGCTCCGAC  TGTGGTTGCTTATGCTAGTAAAAGCGTGGCTGTGATTAAGCATAACATG  GTATGTGGCAACTGCGAGGACAGGGCCTCTCAGATGCTGACCTGCTCGGA  CGGCAACTGTCACCTGCTGAAGACCATTACGTAGCCAGCCACTCTCGCAA  GGCCTGGCCAGTGTGAGCATAACATACTGACCCGCTGTTCTTGCATTT  GGGTAACAGGAGGGGGTGTCTTACCTTACCAATGCAATTTGAGTCACAC  TAAGATATTGCTTGAAGCCGAGAGCATGTCCAAGGTGAACCTGAACGGGGT  GTTTGACATGACCATGAAGATCTGGAAGGTGCTGAGGTACGATGAGACCC  GCACCAGGTGCAGACCCTGCGAGTGTGGCGGTAAACATATTAGGAACCAG  CCTGTGATGCTGGATGTGACCGAGGAGCTGAGGCCCGATCATTGGTGTCT  GGCCTGCACCCGCGCTGAGTTTTGGCTCTAGCGATGAAGATACAGATTGAG  GTTACTGAAATGTGTGGGCGTGGCTTAAAGGTGGGAAAGAATATAAGGTG  GGGGTCTTATGTAGTTTTGTATCTGTTTTGCAGCAGCCGCCGCCATGA  GCACCAACTCGTTTGTGGAAGCATTGTGAGCTCATATTTGACAACGCGCA  TGCCCCATGGGCCGGGGTGCCTCAGAATGTGATGGGCTCCAGCATTGAT  GGTCCGCCCGTCTGCCCGCAAACCTCTACTACCTTGACCTACGAGACCGT  GTCTGGAACGCCGTTGGAGACTGCAGCCTCCGCCCGCGCTTACGCCGCTG  CAGCCACCGCCCGGGGATTGTGACTGACTTTGCTTTTCTGAGCCCGCTT  GCAAGCAGTGCAGCTTCCCGTTCATCCGCCCGCGATGACAAGTTGACGGC  TCTTTTGGCACAATTGGATTCTTTGACCCGGGAACCTAATGTGCTTTCTCAG  CAGCTGTGGATCTGCGCCAGCAGGTTTCTGCCCTGAAGGCTTCTCCCT</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	--	---

【表 1 - 1 9】

		<p>CCCAATGCGGTTTAAAACATAAAATAAAAAACCAGACTCTGTTTGGATTGGATCAAGCAAGTGTCTTGTCTTATTTAGGGGTTTTGCGCGCGCGGTAGGCCCGGACCAGCGGTCTCGGTCTGAGGGTCTGTGATTTTTCCAGGACGTGGTAAAGGTGACTCTGGATGTTTACAGATACATGGGCATAAGCCCGTCTCTGGGGTGGAGGTAGCACCAGTGCAGAGCTTCATGCTGCGGGGTGGTGTGTAGATGATCCAGTCTGATGAGCAGGAGCGCTGGGGCGTGGTGCCTAAAAATGCTTTTCCAGTAGCAAGCTGATTGCCAGGGGCAGGCCCTTGGTGAAGTGTTTA  CAAAGCGGTTAAGCTGGGATGGGTGCATACGTGGGGATATGAGATGCATCTTGGACTGTATTTTTAGGTTGGCTATGTTCCAGCCATATCCCTCCGGGGATTCATGTTGTGCAGAACCACCAGCACAGTGTATCCGGTGCACCTTGGGAAATTGTCATGTAGCTTAGAAGGAAATGCGTGGAAAGAACTTGGAGACGCCCTTGTGACCTCCAAGATTTTTCCATGCATTGTCATAATGATGGCAATGGGCCACGGGCGCGGCCCTGGGCGAAGATATTTCTGGGATCACTAACGTCATAGTTGTGTTCCAGGATGAGATCGTCATAGGCCATTTTTACAAAGCGCGGGCGGAGGGTGCAGACTGCGGTATAATGGTTCCATCCGGCCAGGGGCGTAGTTACCCTCACAGATTTGCATTTCCACGCTTTGAGTTCAGATGGGGGGATCATGTCTACCTGCGGGGCGATGAAGAAAACGGTTTTCCGGGGTAGGGGAGCAGCTGGGAAGAAAGCAGGTTCCCTGAGCAGCTGCGACTTACCGCAGCCGGTGGGCCCGTAAATCACACCTATTACCGGGTGCACCTGGTAGTTAAGAGAGCTGCAGCTGCCGTATCCCTGAGCAGGGGGGCCACTTCGTTAAGCATGTCCCTGACTCGCATGTTTTCCCTGACCAAATCCGCCAGAAGGCCGCTCGCCGCCACGATAGCAGTTCTTGCAAGGAAGCAAAGTTTTTCAACGGTTTGAGACCGTCCGCCGTAGGCATGCTTTGAGCGTTTGACCAAGCAGTTCAGGCCGTCCACAGCTCGGTACCTGCTACGGCATCTCGATCCAGCATATCTCCTCGTTCCGCGGTTGGGGCGGCTTTGCTGTACGGCAGTAGTCGGTGTCTGCTCCAGACGGGCCAGGGTCATGTCTTTCCACGGGCGCAGGGTCTCTCGTACAGCTAGTCTGGGTACGGTGAAGGGGTGCGCTCCGGGCTGCGCGCTGGCCAGGGTGCGCTTGAGGCTGGTCTGCTGGTGTGAAGCGCTGCCGGTCTTCCGCCCTGCGCGTGGCCAGGTAGCATTGACCATGGTGTATAGTCCAGCCCTCCGCGCGTGGCCCTTGCGCGCAGCTTGCCCTTGGAGGAGGGCGCCACGAGGGGCAGTGCAGACTTTTGAAGGGCCTAGAGCTTGGGCGCGAGAAATACC  GATTCCGGGGAGTAGGCATCCGCGCCGAGGCCCGCAGACGGTCTCGCATTCACAGGCCAGGTGAGCTCTGGCCGTTCCGGGGTCAAAAACCAGGTTTTCCCCATGCTTTTTGATGCGTTTTTACCTCTGGTTCCATGAGCCGGTGTCCACGCTCGGTGACGAAAAGGCTGTCCGTGTCCCGTATACAGACTNNNGTTTTGAGAGGCCTGTCTCGAGCGGTGTTCCGCGGTCTCCTCGTATAGAAA  CTCGGACCACTCTGAGACAAAGGCTCGCGTCCAGGCCAGCACGAAGGAGGCTAAGTGGGAGGGGTAGCGGTCTGTTGCCACTAGGGGGTCCACTCGCTCCAGGGTGTGAAGACACATGTCCGCTCTTCCGATCAAGGAAGGTGATTGGTTTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCGGGTGTCTCTGAAGGGGGGCTATAAAAGGGGGTGGGGGCGGTTCTGCTCACTCTCTTCCGCATCGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGTTGGGGTGAAGTACTCCCTCTGAAAAGCGGGCATGACTCTGCGCTAAGATTGTAGTTTCCAAAAACGAGGAGGATTTGATATTCACCTGGCCGCGGTGATGCCTTTGAGGGTGGCCGCATCCATCTGGTCAAGAAAAGCAATCTTTTTGTTGTAAGCTTGGTGGCAAACGACCCGTAGAGGGCGTTGGACAGCAACTGGCGATGGAGCGCAGGGTTTTGTTTTGTGCGCATCGGCGCGCTCCTTGGCCGCGATGTTAGCTGCACGTATTCGCGCGCAACGCACCGCAACCGCGGTTGTGCAGGGTGACAAGGTCAACGCTGGTGGCTACCTCTCCGCTAGGCGCTCGTTGGTCCAGCAGAGGGCGGCCCTTGGCGGAGCAG  AATGGCGGTAGGGGGTCTAGCTGCGTCTCGTCCGGGGGGTCTGCGTCCA  CGGTAAGACCCCGGGCAGCAGGCGCGCTCGAAGTAGTCTATCTTGCATCCTTGCAAGTCTAGCGCCTGCTGCCATGCGCGGGCGGCAAGCGCGCGCTCGTATGGGTTGAGTGGGGGACCCCATGGCATGGGGTGGGTGAGCGCGGA  GGCGTACATGCCGCAAAATGTCGTAACGTAGAGGGGCTCTCTGAGTATTCC  AAGATATGTAGGGTAGCATCTTCCACCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAATCGTATAGTTCTGCGAGGGAGCGAGGAGGTGGGACCGAGGTTGCTACGGCGGGCTGCTCTGCTCGGAAGACTATCTGCCTGAAGATGGCATGTGAGTTGATGATATGGTTGGACGCTGGAAGACGTTGAAGCTGGCGTCTGTGAGA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	--	---

【表 1 - 20】

		<p>CCTACCGCGTCACGCACGAAGGAGGCGTAGGAGTCGCGCAGCTTGTGAC  CAGCTCGGCGGTGACCTGCACGTCTAGGGCGCAGTAGTCCAGGGTTTCT  TGATGATGTCATACTTATCCTGTCCCTTTTTTTTCCACAGCTCGCGGTTGAG  GACAAACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTACTCTTGGATCGGAAACCGTCGGC  CTCCGAACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAACTGGTTGACGGCCTGGTAGG  CGCAGCATCCCTTTTCTACGGGTAGCGCGTATGCCTGCGCGCTTCCGG  AGCGAGGTGTGGGTGAGCGCAAAGGTGTCCCTGACCATGACTTTGAGGTA  CTGGTATTTGAAGTCAGTGTCTGTCGCATCCGCCCTGCTCCCAGAGCAAAAA  GTCCGTGCGCTTTTTGGAACCGGATTTGGCAGGGCGAAGGTGACATCGT  TGAAGAGTATCTTTCCCGCGCAGGCATAAAGTTGCGTGTGATGCGGAAG  GGTCCCAGCACCTCGGAACGGTTGTTAATTACCTGGGCGGCGAGCACGAT  CTCGTCAAAGCCGTTGATGTTGTGGCCACAATGTAAGTTCCAAGAAGCG  CGGGATGCCCTTGATGGAAGGCAATTTTTAAGTTCCCTCGTAGGTGAGCTC  TTCAGGGGAGCTGAGCCCGTGTCTGTAAAGGGCCAGTCTGCAAGATGAG  GGTTGGAAGCGACGAATGAGCTCCACAGGTACGGGCCATTAGCATTGTC  AGGTGGTCGCGAAAGGTCTAAACTGGCGACCTATGGCCATTTTTCTGGG  GTGATGCAGTAGAAGGTAAGCGGGTCTTGTTCACGCGTCCCACCAAG  GTTGCGCGCTAGGTCTCGCGCGGCGAGTCACTAGAGGCTCATCTCCGCCGA  ACTTCATGACCAGCATGAAGGGCACGAGCTGCTTCCCAAAGGCCCCCATC  CAAGTATAGGTCTCTACATCGTAGGTGACAAAGAGACGCTCGGTGCGGAG  ATCGGAGCGATCGGGAAGAAGTGGATCTCCCGCCACCAATTTCCAGGAGT  GGCTATTGATGTGGTGAAGTAGAAGTCCCTGCGACGGGCGGAACACTCG  TGCTGGCTTTTTGTA AAAACGTGCGCAGTACTGGCAGCGGTGCACGGGCTG  TACATCCTGCACGAGGTTGACCTGACGACCGCGCACAAAGGAAGCAGAGTG  GGAATTTGAGCCCTCGCCTGGCGGGTTTGGCTGGTGGTCTTCTACTCG  GCTGCTTGTCTTGACCGTCTGGCTGCTCGAGGGGAGTTACGGTGGATCG  GACCACCAGCCGCGCGAGCCCAAAGTCCAGATGTCCGCGCGCGGGCGGT  CGGAGCTTGATGACAACATCGCGCAGATGGGAGCTGTCCATGGTCTGGAG  CTCCCGCGGCGTCAGGTGAGGCGGGAGCTCCTGCAGGTTTACCTCGCATA  GACGGGTGAGGGCGCGGGCTAGATCCAGGTGATACCTAATTTCCAGGGG  TGGTTGGTGGCGGCGTCTGATGGCTTGCAAGAGGCGCATCCCCGCGGCG  CGACTACGGTACCGCGCGGGCGGGCGGTGGGCCGCGGGGGTGTCTTGGA  TGATGCATCTAAAAGCGGTGACGCGGGCGAGCCCCGGAGGTAGGGGGG  GCTCCGGACCCGCGGGGAGAGGGGGCAGGGGCACGTGCGCGCCGCGCG  CGGGCAGGAGCTGGTGTGCGCGCGTAGGTTGCTGGCGAACCGCAGCAG  GCGGGCGTTGATCTCCTGAATCTGGCGCCTCTGCGTGAAGACGAGGGCC  CGGTGAGCTTGAGCCTGAAAGAGAGTTCGACAGAATCAATTTCCGGTGTCT  TGACGGCGGCTGGCGCAAAATCTCCTGCACGTCTCCTGAGTTGTCTTGT  AGGCGATCTCGGCCATGAACTGCTCGATCTTCTCCTGAGATCTCCGCG  GTCCGGCTCGTCCACGGTGGCGGCGAGGTGTTGAAATGCGGGCCAT  GAGCTGCGAGAAGGCGTTGAGGCCTCCCTCGTTCCAGACGCGGCTGTAGA  CCACGCCCTTCCGCGATCGCGGGCGCGCATGACCACCTGCGCGAGATT  GAGCTCCACGTGCCGGGCGAAGACGCGGTAGTTTCGAGGCGCTGAAAG  AGGTAGTTGAGGGTGGTGGCGGTGTGTTCTGCCACGAAGAAGTACATAAC  CCAGCGTCGCAACGTGGATTGTTGATATCCCCAAGGCCTCAAGGCGCT  CCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAACTGGGAGTTGCGC  GCCGACACGGTAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGACAGT  GTCGCGCACCTCGCGCTCAAAGGCTACAGGGGCTCTTCTTCTTCTTCAAT  CTCCTCTTCCATAAGGGCTCCCTTCTTCTTCTTCTGGCGGCGGTGGGGG  AGGGGGGACACGGCGGCGACGACGGCGCACCGGGAGGCGGTGACAAAA  GCGCTCGATCATCTCCCCGCGGCGACGGCGCATGGTCTCGGTGACGGCG  CGGCCGTTCTCGCGGGGGCGCAGTTGGAAGACGCGCGCCGTCATGTCCC  GGTTATGGTTGGCGGGGGGCTGCCATGCGGCGAGGGATACGGCGCTAAC  GATGCATCTCAACAATTGTTGTGAGGTAAGTCCCGCCGCGAGGGACCTGAG  CGAGTCCGCATCGACCGGATCGGAAAACCTCTCGAGAAAGGCGTCTAACCC  AGTCACAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGCGAGCGGGCG  GCGGTGCGGGTTGTTTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTAAGTA  GGCGGTCTTGAGACGGCGGATGGTGCACAGAAGCACCATGCTCTTGGGTC  CGGCCTGCTGAATGCGCAGGCGGTGCGCCATGCCCCAGGCTTCGTTTTGA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	--	---

【 0 2 5 4 】

【表 1 - 2 1】

		<p>CATCGGCGCAGGTCTTTGTAGTAGTCTTGCATGAGCCTTCTACCGGCACT  TCTTCTTCTCCTTCTTGTCTGCATCTCTTGCATCTATCGTGCGGCGG  CGGCGGAGTTTGGCCGTAGGTGGCGCCCTTCTCCCATCGGTGACC  CCGAAGCCCTCATCGGCTGAAGCAGGGCTAGGTGGCGACAACGCGCT  CGGCTAATATGGCCTGCTGCACCTGCGTGAGGGTAGACTGGAAGTCATCC  ATGTCCACAAAGCGGTGGTATGCGCCCGTGTGATGGTGAAGTGCAGTTG  GCCATAACGGACCAATTAACGGTCTGGTGACCCGGCTGCGAGAGCTCGGT  GTACCTGAGACGCGAGTAAGCCCTCGAGTCAAATACGTAGTCGTTGCAAGT  CCGCACCAGGTACTGGTATCCACCAAAAAGTGGCGGGCGGCTGGCGGT  AGAGGGGCCAGCGTAGGGTGGCCGGGGCTCCGGGGGGCGAGATCTTCCAA  CATAAGGCGATGATATCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATGCCGGC  GGCGGTGGTGGAGGCGCGCGAAAAGTCCGCGGACGCGGTTCCAGATGTTG  CGCAGCGGCAAAAAGTCTCCATGGTGGGACGCTCTGGCCGGTCAGGC  GCGCGCAATCGTTGACGCTCTACCGTGCAAAAGGAGAGCCTGTAAGCGGG  CACTCTCCGTGGTCTGGTGGATAAATTCGCAAGGGTATCATGGCGGACGA  CCGGGGTTCGAGCCCGTATCCGGCCGTCGCGCGTATCCATGCGGTTAC  CGCCCGCGTGTGCAACCCAGGTGTGCGACGTGAGACAACGGGGAGTGC  TCCTTTTGGCTTCTTCCAGGCGCGGCGGCTGCTGCGCTAGCTTTTTTGGC  CACTGGCCGCGCGCAGCGTAAGCGGTTAGGCTGGAAAGCGAAAGCATTAA  GTGGCTCGTCCCTGTAGCCGGAGGGTTATTTTCAAAGGGTTGAGTCGCG  GGACCCCGGTTTCGAGTCTCGGACCGCCGGACTGCGCGAACGGGGGT  TTGCCTCCCGTTCATGCAAGACCCCGCTTGCAAAATTCCTCCGAAACAGGG  ACGAGCCCTTTTTTGTCTTCCAGATGCATCCGGTGTGCGGCAGATGC  GCCCCCTCCTCAGCAGCGGCAAGAGCAAGAGCAGCGGCAGACATGCAG  GGACCCCTCCCTCCTCCTACCGCGTCAGGAGGGGCGACATCCGCGGTTG  ACGCGGCAGCAGATGGTGATTACGAACCCCGCGGCGCCGGCGGCA  CTACCTGGACTTGGAGGAGGGCGAGGGCCTGGCGCGGCTAGGAGCGCCC  TCTCTGAGCGGTACCCAAGGGTGCAGCTGAAGCGTGATACGCGTGAGGC  GTACGTGCCGCGCAGAACCTGTTTCGCGACCGCGAGGGAGAGGAGCCC  GAGGAGATGCGGGATCGAAAAGTTCACGCGAGGGCGCGAGCTGCGGCATG  GCCTGAATCGCGAGCGGTTGCTGCGCGAGGAGGACTTTGAGCCCGACGC  GCGAACCGGGATTAGTCCCGCGCGCGCACACGTGGCGGCCGCGGACCTG  GTAACCGCATACGAGCAGACGGTGAACCAGGAGATTAACCTTCAA AAAAGC  TTTAAACAACCAGTGCCTACGCTTGTGGCGCGGAGGAGGTGGCTATAGG  ACTGATGCATCTGTGGGACTTTGTAAGCGCGCTGGAGCAAAAACCAATAG  CAAGCCGCTCATGGCGCAGCTGTTCTTATAGTGCAGCACAGCAGGGACA  ACGAGGCATTACGGGATGCGCTGCTAAACATAGTAGAGCCGAGGGCCGC  TGGCTGCTCGATTTGATAAACATCCTGCAGAGCATAAGTGGTGCAGGAGCGC  AGCTTGAGCCTGGCTGACAAGGTGGCCGCCATCAACTATTCTTAGC  CTGGGCAAGTTTTACGCCGCAAGATATAACCATACCCCTTACGTTCCATA  GACAAGGAGGTAAGATCGAGGGGTTCTACATGCGCATGGCGCTGAAGGT  GCTTACCTTGAGCGACGACCTGGGCGTTTATCGCAACGAGCGCATCCACA  AGGCCGTGAGCGTGAGCCGGCGCGGAGCTAGCGACCGCGAGCTGAT  GCACAGCCTGCAAAGGGCCCTGGCTGGCACGGGCAGCGGCGATAGAGAG  GCCGAGTCTACTTTGACGCGGGCGCTGACCTGCGCTGGGCCCAAGCC  GACGCGCCCTGGAGGCAGCTGGGGCCGGACCTGGGCTGGCGGTGGCAC  CCGCGCGCGCTGGCAACGTGGCGGCGTGGAGGAATATGACGAGGACGA  TGAGTACGAGCCAGAGGACGGCGAGTACTAAGCGGTGATGTTTCTGATCA  GATGATGCAAGACGCAACGGACCCGGCGGTGCGGGCGGCGCTGCAGAGC  CAGCCGTCCGGCCTTAACTCCACGGACGACTGGCGCCAGGTGATGGACCG  CATCATGTCGCTGACTGCGCGCAATCCTGACGCGTTCGGGCAGCAGCCGC  AGGCCAACCGGCTCTCCGCAATTCTGGAAGCGGTGGTCCCGGCGCGCGC  AAACCCACGACGAGAAGGTGCTGGCGATCGTAAACGCGCTGGCCGAAA  ACAGGGCCATCCGGCCCCGACGAGGCCGGCCTGGTCTACGACGCGCTGCT  TCAGCGCGTGGCTCGTTACAACAGCGGCAACGTGACAGCAACCTGGACC  GGCTGGTGGGGATGTGCGCGAGGCCGTGGCGCAGCGTGAGCGCGCGC  AGCAGCAGGGCAACCTGGGCTCCATGGTTGCACTAAACGCGCTTCTGAGT  ACACAGCCCGCCAACGTGCCGCGGGACAGGAGGACTACCCAACCTTGT  GAGCGCACTGCGGCTAATGGTACTGAGACACCGCAAAGTGAGGTGATCC</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---	---

【 0 2 5 5】

【表 1 - 2 2】

	<p>AGTCTGGGCCAGACTATTTTTCCAGACCAGTAGACAAGGCCTGCAGACCG  TAAACCTGAGCCAGGCTTTCAAAACTTGCAGGGGCTGTGGGGGGTGC  GCTCCACAGCGACCCGCGACCGTGTCTAGCTTGTGACGCCAACTC  GCGCCTGTTGCTGCTGCTAATAGCGCCCTTACGGACAGTGGCAGCGTGT  CCCGGGACACATACTAGGTCACCTGCTGACACTGTACCGCGAGGCCATA  GGTCAGGCGCATGTGGACGAGCATACTTCCAGGAGATTACAAGTGTGAG  CCGCGCGCTGGGGCAGGAGGACACGGGCAGCCTGGAGGCAACCTAAAC  TACCTGCTGACCAACCGGGCGGAGAGATCCCCTCGTTGCACAGTTAAAC  AGCGAGGAGGAGCGCATTGCGCTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTTAA  CCTGATGCGCGACGGGTAAACGCCAGCGTGGCGCTGGACATGACCGCG  CGCAACATGGAACCGGGCATGTATGCCTCAAACCGGCCGTTTATCAACCG  CCTAATGGACTACTTGCATCGCGCGGCCCGCTGAACCCCGAGTATTTAC  CAATGCCATCTTGAACCCGCACTGGCTACCGCCCCCTGGTTTCTACACCGG  GGGATTTCGAGGTGCCCGAGGGTAACGATGGATTCTCTGGGACGACATAG  ACGACAGCGTGTTCCTCCCGCAACCGCAGACCCTGCTAGAGTTGCAACAG  CGCGAGCAGGACAGGCGCGCTGCGAAAGGAAAGCTTCCGCAGGCCAA  GCAGCTTGTCCGATCTAGGCGCTGCGGCCCGCGGTGATGCTAGTAGC  CCATTTCCAAGCTTGATAGGGTCTCTTACCAGCACTCGCACCACCCGCCCCG  CGCCTGCTGGGCGAGGAGGAGTACCTAAACAACCTCGCTGCTGCAGCCGCA  CGCGAAAAAAACCTGCCTCCGGCATTTCCTCAACAACGGGATAGAGAGCC  TAGTGGACAAGATGAGTAGATGGAAGACGTACGCGCAGGACACAGGGAC  GTGCCAGGCCCGCGCCCGCCACCCGTCGTCAAAGGCACGACCGTCAGC  GGGGTCTGGTGTGGGAGGACGATGACTCGGCAGACGACAGCAGCGTCT  GGATTTGGGAGGGAGTGGCAACCCGTTTGCAGCCTTCCGCCCCAGGCTGG  GGAGAAATGTTTTAAAAAAGCATGATGCAAAATAAAAACTCACCAA  GGCCATGGCACCGAGCGTTGGTTTTCTTGTATTCCCTTAGTATCGCGCGC  GCGGCGATGTATGAGGAAGTCTCTCCTCCTCCTACGAGAGTGTGGTGAG  CGCGGCCAGTGGCGGGCGCTGGGTTCTCCCTTCGATGCTCCCTG  GACCCGCGTTTGTGCTCCGCGGTACCTGCGGCCTACCGGGGGGAGAA  ACAGCATCCGTTACTCTGAGTTGGCACCCCTATTGACACCCACCCGTTGT  ACCTGGTGGACAACAAGTCAACGGATGTGGCATCCCTGAACTACCAGAAC  GACCACAGCAACTTTCTGACCACGGTCATTCAAACAATGACTACAGCCCG  GGGGAGGCAAGCACACAGACCATCAATCTTGACGACCGGTGCGACTGGGG  CGGCGACCTGAAAACCTCCTGCATACCAACATGCCAAATGTGAACGAGTT  CATGTTTACCAATAAGTTTAAAGGCGCGGGTGTGGTGTGCGCTTGCCTAC  TAAGGACAATCAGGTGGAGCTGAAATACGAGTGGGTGGAGTTCACGCTGC  CCGAGGGCAACTACTCCGAGACCATGACCATAGACCTTATGAACAACCGGA  TCGTGGAGCACTACTTAAAAGTGGGCAGACAGAACGGGGTTCTGGAAAGC  GACATCGGGGTAAAGTTTGAACCCCGCAACTTCAGACTGGGGTTTGAACCC  GTCCTGGTCTTGTGATGCTGGGGTATATACAAACGAAGCCTTCCATCCA  GACATCATTTTGTGCCAGGATGCGGGGTGGACTTCACCCACAGCCGCT  GAGCAACTTGTGGGCATCCGCAAGCGGCAACCCCTTCCAGGAGGGCTTTA  GGATCACCTACGATGATCTGGAGGTGGTAACATTCGCGCACTGTTGGATG  TGGACGCTACCAGGCGAGCTTGAAGATGACACCGAACAGGGCGGGGG  TGGCGCAGGCGGACGCAACAGCAGTGGCAGCGGCGCGGAAGAGAACTCC  AACGCGGCAGCCGCGCAATGCAGCCGGTGGAGGACATGAACGATCATG  CCATTCGCGGCGACACCTTGGCCACAGGGCTGAGGAGAAGCGCGCTGAG  GCCGAAGCAGCGGCCGAAGCTGCCGCCCCCGCTGCGCAACCCGAGGTG  AGAAGCCTCAGAAGAACCGGTGATCAAACCCCTGACAGAGGACAGCAAG  AAACGCAGTTACAACCTAATAAGCAATGACAGCACCTTACCCAGTACCGC  AGCTGGTACCTTGATACAACCTACGGCGACCTCAGACCGGAATCCGCTCA  TGGACCTGCTTTGCACTCCTGACGTAACCTGCGGCTCGGAGCAGGTCTA  CTGGTCTGTTGCCAGACATGATGCAAGACCCCGTACCTTCCGCTCCACGC  GCCAGATCAGCAACTTCCGGTGGTGGGCGCCGAGCTGTTGCCCGTGCAC  TCCAAGAGCTTCTACAACGACAGGCCGTCTACTCCCAACTCATCCGCCAG  TTTACCTCTTGACCCAGTGTCAATCGCTTTCGCGAGAACCAGATTTTGG  CGCGCCCGCCAGCCCCACCATCACCACCGTCAAGTGAACGTTCTGCT  CTCACAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAACAGCATCGGAGGAGTCCA  GCGAGTGACCACTACTGACGCCAGACGCCGACCTGCCCTACGTTTACA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p> <p>50</p>
--	--	---

【表 1 - 2 3】

		<p>AGGCCCTGGGCATAGTCTCGCCGCGCGTCCTATCGAGCCGCACTTTTTGA  GCAAGCATGTCCATCCTTATATCGCCCAGCAATAACACAGGCTGGGGCCTG  CGCTTCCCAAGCAAGATGTTTGGCGGGGCCAAGAAGCGCTCCGACCAACA  CCCAGTGCGCGTGCAGCGGGCACTACCGCGCGCCCTGGGGCGCGCACAAA  CGCGGCCGCACTGGGCGCACCACCGTCGATGACGCCATCGACGCGGTGG  TGGAGGAGGCGCGCAACTACACGCCCACGCGCCACCAGTGTCCACAGT  GGACGCGGCCATTAGTGTATGACTCAGGGTTCGACGGGCAACGTGATTG  ATGAAGAGACGGCGGAGGCGCGTAGCACGTGCGCACCCGCGCCGACCCG  GCACTGCCGCCAACGCGCGGCGGGCGCCCTGCTTAACCGCGCACGTGCG  CACCGGCCGACGGGCGGCCATGCGGGCCGCTCGAAGGCTGGCCGCGGG  TATTGTCACTGTGCCCCCAGGTCCAGGCGACGAGCGGCCGCGCCGACGA  GCCGCGGCCATTAGTGTATGACTCAGGGTTCGACGGGCAACGTGATTG  GGTGCAGGACTCGGTTAGCGGCCTGCGCGTGCCCGTGCACACCCGCCCC  CCGCGCAACTAGATTGCAAGAAAACTACTTAGACTCGTACTGTTGTATGT  ATCCAGCGGCGGCGGCGCGCAACGAAGCTATGTCCAAGCGCAAAATCAAA  GAAGAGATGCTCCAGGTATCGCGCCGAGATCTATGGCCCCGGAAGAA  GGAAGAGCAGGATTACAAGCCCCGAAAGCTAAAGCGGGTCAAAAAGAAA  AGAAAGATGATGATGATGAACCTTGACGACGAGGTGGAACCTGCTGCACGCTA  CCGCGCCCAGGCGACGGGTACAGTGGAAAGGTCGACGCGTAAAACGTGTT  TTGCGACCCGGCACACCGTAGTCTTTACGCCCGGTGAGCGCTCCACCCG  CACCTACAAGCGCGTGTATGATGAGGTGTACGGCGACGAGGACCTGCTTG  AGCAGGCCAACGAGCGCCTCGGGGAGTTTGCCTACGGAAGCGGCATAAG  GACATGCTGGCGTTGCCGCTGGACGAGGGCAACCCAACACCTAGCCTAAA  GCCCCGTAACACTGCAGCAGGTGCTGCCCGCGCTTGACCGTCCGAAGAAA  AGCGCGGCCTAAAGCGCGAGTCTGGTGACTTGGCACCACCGTGCAGCTG  ATGGTACCCAAGCGCCAGCGACTGGAAGATGCTTTGAAAAAATGACCGT  GGAACCTGGGCTGGAGCCCGAGGTCCGCGTGCGGCCAATCAAGCAGGTG  GCGCCGGGACTGGGCGTGCAGACCGTGGACGTTAGATACCCACTACCAG  TAGCACAGTATTGCCACCGCCACAGAGGGCATGGAGACACAAAAGTCCC  CGGTTGCCCTCAGCGGTGGCGGATGCCGCGGTGCAGCGGTGCGTGGCG  CGCGTCCAAAGACCTCTACGGAGGTGCAAACGGACCCGTGGATGTTTCGCG  TTTCAGCCCCCGGGCGCCGCGGTTTCGAGGAAGTACGGCGCCGCGCCAG  CGCGCTACTGCCCGAATATGCCCTACATCCTTCCATTGCGCCTACCCCGG  CTATCGTGGCTACACCTACCGCCCCAGAAGACGAGCAACTACCCGACGCC  GAACCACCACTGGAACCCGCGCCGCGTCCCGTCCCGTCCGACGCCCGTGT  GGCCCCGATTTCCGTGCGCAGGGTGGCTCGCGAAGGAGGCAGGACCCCTG  GTGCTGCCAACAGCGCGCTACCACCCAGCATCGTTTTAAAAGCCGGTCTTT  GTGGTTCTTGACAGATATGGCCCTCACCTGCCGCTCCGTTTCCCGGTGCC  GGATTCCGAGGAAGAATGCACCGTAGGAGGGGCATGGCCGCGCCACGGC  CTGACGGGCGGCATGCGTCTGCGCACACCGGCGGCGGCGCGCGTCCG  CACCGTCGCATGCGCGGCGGTATCCTGCCCTCCTTATTCCACTGATCGC  CGCGGCGATTGGCGCCGTGCCCGGAATTGCATCCGTGGCCTTGACGGCG  CAGAGACACTGATTA AAAACAAGTTGCATGTGAAAAATCAAAATAAAAAGT  CTGGACTCTCACGCTCGCTTGGTCTGTAACATTTTTGTAGAATGGAAGAC  ATCAACTTTGCGTCTCTGGCCCCGCGACACGGCTCGCGCCCGTTCATGGG  AAACTGGCAAGATATCGGCACCAGCAATATGAGCGGTGGCGCCTTCAGCT  GGGGCTCGCTGTGGAGCGGCATTA AAAATTTCCGTTCCACCGTTAAGA  ACTATGGCAGCAAGGCCTGGAACAGCAGCACAGGCCAGATGCTGAGGATAAG  TTGAAAGAGCAAAAATTTCCAACAAAAGGTGGTAGATGGCCTGGCCTTGGC  ATTAGCGGGGTGGTGGACCTGGCCAACCAGGCAGTGCAAAATAAGATTAA  CAGTAAGCTTGATCCCCGCCCTCCCGTAGAGGAGCCTCCACCGGCCGTGG  AGACAGTGTCTCCAGAGGGGCGTGGCGAAAAGCGTCCGCGCCCCGACAG  GGAAGAAACTCTGGTGACGCAAAATAGACGAGCCTCCCTCGTACGAGGAGG  CACTAAAGCAAGGCCTGCCACCACCGTCCCATCGCGCCCATGGCTACC  GGAGTGTGGGCCAGCACACACCCGTAACGCTGGACCTGCCTCCCCCG  CCGACACCCAGCAGAAACCTGTGCTGCCAGGCCCGACCGCGTTGTTGTA  ACCCGTCTAGCCGCGCTCCCTGCGCCGCGCCGACGCGTCCGCGAT  CGTTGCGGCCCGTAGCCAGTGGCAACTGGCAAGCAGCACTGAACAGCATC  GTGGGTCTGGGGGTGCAATCCCTGAAGCGCCGACGATGCTTCTGAATAGC</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	--	---

【 0 2 5 7】

【表 1 - 2 4】

	<p>TACCGTGTCTGTATGTGTGTCATGTATGCGTCCATGTGCGCGCCAGAGGAGC  TGCTGAGCCGCGCGCGCCCGCTTTCCAAGATGGCTACCCCTTCGATGAT  GCCGCAGTGGTCTTACATGCACATCTCGGGCCAGGACGCTCGGAGTACC  TGAGCCCCGGGCTGGTGCAGTTTGCCCGCGCCACCGAGACGTACTTCAGC  CTGAATAACAAGTTTGAAGACCCACGGTGGCGCCTACGCACGAGCTGAC  CACAGACCGGTCCCAGCGTTTGACGCTGCGGTTCCATCCCTGTGGACCGTG  AGGATACTGCGTACTCGTACAAGGCGCGGTTACCCCTAGCTGTGGGTGAT  AACCGTGTGCTGGACATGGCTCCACGTACTTTGACATCCGCGGCGTGCT  GGACAGGGGCCCTACTTTTTAAGCCCTACTCTGGCACTGCCTACAACGCCCT  GGCTCCCAAGGGTGCCCCAAATCCTTGCGAATGGGATGAAGCTGCTACTG  CTCTTGAAATAAACCTAGAAGAAGAGGACGATGACAACGAAGACGAAGTAG  ACGAGCAAGCTGAGCAGCAAAAACTCACGATTTGGGCAGGCGCCTTATT  CTGGTATAAATATTACAAGGAGGGTATTCAAATAGGTGTCGAAGGTCAAAC  ACCTAAATATGCCGATAAAACATTTCAACCTGAACCTCAAATAGGAGAATCT  CAGTGGTACGAAACTGAAATTAATCATGCAGCTGGGAGAGTCCTTAAAAAG  ACTACCCCAATGAAACCATGTTACGGTTCATATGCAAAACCCACAATGAAA  ATGGAGGGCAAGGCATTCTTGTAAGCAACAAAATGGAAGCTAGAAAATC  AAGTGGAAAATGCAATTTTTCTCAACTACTGAGGCGACCGCAGGCAATGGTG  ATAACTTGACTCCTAAAGTGGTATTGTACAGTGAAGATGTAGATATAGAAAC  CCCAGACACTCATATTTCTTACATGCCCACTATTAAGGAAGTAACTCACGA  GAACTAATGGGCCAACAACTATGCCCAACAGGCCTAATTACATTGCTTTTA  GGGACAATTTTATTGGTCTAATGTATTACAACAGCACGGGTAATATGGGTGT  TCTGGCGGGCCAAGCATCGCAGTTGAATGCTGTTGTAGATTTGCAAGACAG  AAACACAGAGCTTTCATACCAGCTTTTGCTTGATTCCATTGGTGATAGAACC  AGGTACTTTTCTATGTGGAATCAGGCTGTTGACAGCTATGATCCAGATGTTA  GAATTATTGAAAATCATGGAACCTGAAGATGAACCTCCAAATTAAGGTTCC  ACTGGGAGGTGTGATTAATACAGAGACTCTTACCAAGGTAAACCTAAAAC  AGGTCAGGAAAATGGATGGGAAAAAGATGCTACAGAATTTTCAGATAAAAAAT  GAAATAAGAGTTGGAAATAATTTTGCCATGGAAATCAATCTAAATGCCAACCC  TGTGGAGAAAATTCCTGACTCCAACATAGCGCTGATTTGCCCGACAAGC  TAAAGTACAGTCCCTCCAACGTAAAAATTTCTGATAACCCAAACACCTACGA  CTACATGAACAAGCGAGTGGTGGCTCCCGGGTTAGTGGACTGCTACATTA  CCTTGGAGCACGCTGGTCCCTTGACTATATGGACAACGTC AACCCATTAA  CCACCACCGCAATGCTGGCCTGCGCTACCGCTCAATGTTGCTGGGCAATG  GTCGCTATGTGCCCTCCACATCCAGGTGCCTCAGAAGTTCTTTGCCATTA  AAAACCTCCTCTCCTGCCGGGCTCATACACCTACGAGTGGAACTTCAGGA  AGGATGTTAACATGGTCTGCAGAGCTCCCTAGGAAATGACCTAAGGGTTG  ACGGAGCCAGCATTAAGTTTGATAGCATTGCTTTACGCCACCTTCTTCCC  CATGGCCACAACACCGCCTCCACGCTTGAGGCCATGCTTAGAAAACGACA  CCAACGACCAAGTCTTTAACGACTATCTCCTCCGCCCAACATGCTCTACC  CTATACCCGCCAACGCTACCAACGTGCCCATATCCATCCCCTCCCGCAACT  GGGCGGCTTTCCGCGGCTGGGCCCTTACGCGCCTTAAGACTAAGGAAACC  CCATCACTGGGCTCGGGCTACGACCCCTTATTACACCTACTCTGGCTCTATA  CCCTACCTAGATGGAACCTTTTACCTCAACCACACCTTTAAGAAAGTGGCC  ATTACCTTTGACTCTTCTGTGAGCTGGCCTGGCAATGACCGCCTGCTTACC  CCCAACGAGTTTGAATTAAGCGCTCAGTTGACGGGGAGGGTTACAACGTT  GCCAGTGTAACATGACCAAGACTGGTTCCCTGGTACAAATGCTAGCTAAC  TACAACATTGGCTACCAGGGCTTCTATATCCAGAGAGCTACAAGGACCGC  ATGTACTCCTTCTTTAGAAACTTCCAGCCCATGAGCCGTGAGGTTGGTGGAT  GATACTAAATACAAGGACTACCAACAGGTGGGCATCCTACCCAACACAAC  AACTCTGGATTTGTTGGCTACCTTGCCCCACCATGCGCGAAGGACAGGC  CTACCCTGCTAACTTCCCCTATCCGCTTATAGGCAAGACCGCAGTTGACAG  CATTACCCAGAAAAAGTTTCTTTGCGATCGCACCCCTTTGGCGCATCCCATT  TCCAGTAACCTTATGTCCATGGGCGCACTCACAGACCTGGGCCAAAACCTT  CTCTACGCCAACTCCGCCACGCGCTAGACATGACTTTTGAGGTGGATCCC  ATGGACGAGCCACCCCTTTTATGTTTTGTTTGAAGTCTTTGACGTGGTCC  GTGTGCACCGGCCGACCGCGGCTCATCGAAACCGTGACTGCGCAC  GCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACAACATAAAGAAGCAAGCAACATCAACA  ACAGCTGCCGCCATGGGCTCCAGTGAGCAGGAACTGAAAGCCATTGTCAA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---

【 0 2 5 8】

【表 1 - 2 5】

	<p>AGATCTTGGTTGTGGGCCATATTTTTGGGCACCTATGACAAGCGCTTTCCA  GGCTTTGTTTCTCCACACAAGCTCGCCTGCGCCATAGTCAATACGGCCGGT  CGCGAGACTGGGGGCGTACTGATGGCCTTTGCCTGGAACCCGCACTC  AAAAACATGCTACCTCTTTGAGCCCTTTGGCTTTTCTGACCAGCGACTCAAG  CAGGTTTACCAGTTTGTAGTACGAGTCACTCCTGCGCCGTAGCGCCATTGCT  TCTTCCCCCGACCGCTGTATAACGCTGGAAGTCCACCCAAAGCGTACAG  GGGCCAACTCGGCCCGCTGTGGACTATTCTGCTGCATGTTTCTCCACGC  CTTTGCCAACTGGCCCCAACTCCCATGGATCACAAACCCACCATGAACCT  TATTACCGGGGTACCCAACTCCATGCTCAACAGTCCCGAGTACAGCCAC  CCTGCGTCCGAACCAGGAACAGCTCTACAGCTTCTGGAGCGCCACTCGC  CCTACTTCCGCAGCCACAGTGCAGCAGATTAGGAGCGCCACTTCTTTTTGTC  ACTTAAAAACATGTAAAAAATGTACTAGAGACACTTTCAATAAAGGCAA  ATGCTTTTATTTGTACACTCTCGGGTGATTATTTACCCCCACCTTGCCGTC  TGCGCCGTTTAAAAATCAAAGGGGTTCTGCCGCGCATCGCTATGCGCCACT  GGCAGGGACACGTTGCGATACTGGTGTTTAGTGCTCCACTTAAACTCAGGC  ACAACCATCCGCGGACGCTCGGTGAAGTTTTACTCCACAGGCTGCGCAC  CATACCAACGCGTTTAGCAGGTGCGGCGCCGATATCTTGAAGTACGCGCT  GGGGCCTCCGCCCTGCGCGCGGAGTTGCGATACACAGGGTTGCAGCAC  TGGAACACTATCAGCGCCGGTGGTGCAGCTGGCCAGCACGCTCTTGTG  GGAGATCAGATCCGCGTCCAGGCTCCTCCGCTTGTCTCAGGGCGAACGGAG  TCAACTTTGGTAGCTGCCTTCCAAAAAGGGCGCTGCCAGGCTTTGAGT  TGCCTCGCACCGTAGTGGCATCAAAGGTGACCGTGCCCGCTGCGGCG  TTAGGATACAGCGCCTGCATAAAAGCCTTGATCTGCTTAAAGCCACCTGA  GCCTTTGCGCCTTACAGAGAAGAACATGCCGCAAGACTTGCCGGAAAACTGA  TTGGCCGGACAGGCGCGCTCGTGCACGCAGCACCTTGCCTCGGTGTTGGA  GATCTGCACCACATTTGGGCCCCACCGTTCTTACGATCTTGGCCTTGT  AGACTGCTCCTTACGCGCGGCTGCCGTTTTCTGCTCGTCACATCCATTT  AATCAGTGCTCCTATTTATCATAATGCTTCCGTGTAGACACTTAAGCTCG  CCTTCGATCTCAGCGCAGCGGTGCAGCCACAACGCGCAGCCCGTGGGCTC  GTGATGCTTGTAGGTCACCTCTGCAAACGACTGCAGGTACGCTGCAGGA  ATCGCCCCATCATCGTCACAAAGGTCTTGTGCTGGTGAAGGTACAGTGCA  ACCCGCGGTGCTCCTCGTTCAGCCAGGCTTGCATACGGCCGCCAGAGCT  TCCACTTGGTACAGGACAGTGTGAAAGTTCGCCTTAGATCGTTATCCACGT  GGTACTTGTCCATCAGCGCGCGCGCAGCCTCCATGCCCTTCTCCCACGCA  GACACGATCGGCACACTCAGCGGGTTCATCACCGTAATTTCACTTCCGCT  TCGCTGGGCTCTTCTCTTCTTCTTGGCGCAATGGCCAAATCCGCC  TCCGAGGTCGATGGCCGCGGGCTGGGTGTGCGCGCACACAGCGCTCTT  GTGATGAGTCTTCTCGTCTCGGACTCGATACGCCGCTCATCCGCTTTT  TTGGGGGCGCCGGGAGGCGGCGGCGACGGGGACGGGGACGACAGT  CCTCCATGTTGGGGGACGTGCGCGCCGACCGCGTCCGCGCTCGGGGT  GGTTTCGCGCTGCTCCTTCTCCGACTGGCCATTTCTTCTCTATAGGCA  GAAAAAGATCATGGAGTCAGTCGAGAAGAAGGACAGCCTAACCGCCCCCT  CTGAGTTCGCCACCACCGCCTCCACCGATGCCGCCAACGCGCCTACCACC  TTCCCCGTCGAGGCACCCCGCTTGGAGGAGGAGGAAGTATTATCGAGCA  GGACCCAGGTTTTGTAAAGCGAAGACGACGAGGACCGCTCAGTACCAACAG  AGGATAAAAAGCAAGACCAGGACAACGCAGAGGCAAACGAGGAACAAGTC  GGGCGGGGGGACGAAAGGCATGGCGACTACCTAGATGTGGGAGACGACG  TGCTGTTGAAGCATCTGCAGCGCCAGTGCGCCATTATCTGCGACGCGTTG  CAAGAGCGCAGCGATGTGCCCTCGCCATAGCGGATGTACGCTTGCCTA  CGAACGCCACCTATTCTCACCGCGGTACCCCCAAACGCCAAGAAAACG  GCACATGCGAGCCCAACCCGCGCCTCAACTTCTACCCCGTATTTGCCGTG  CCAGAGGTGCTTGCACCTATCACATCTTTTCCAAAAGTGAAGATACCCC  TATCCTGCCGTGCCAACCGCAGCCGAGCGGACAAGCAGCTGGCCTTGGCG  CAGGGCGCTGTACATACCTGATATCGCCTCGCTCAACGAAGTGCCAAAAATC  TTTGAGGGTCTTGACCGCAGGAGAAGCGCGCGGCAACGCTCTGCAACA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p> <p>40</p>
--	--	---

【表 1 - 2 6】

		<p>GGAAAACAGCGAAAATGAAAGTCACTCTGGAGTGTGGTGGAACTCGAGG  GTGACAACGCGCGCCTAGCCGTAATAAACGCAGCATCGAGGTCACCCAC  TTTGCTACCCGGCACTTAACCTACCCCAAGGTCATGAGCACAGTCATG  AGTGAGCTGATCGTGCGCCGTGCGCAGCCCTGGAGAGGGATGCAAATTT  GCAAGAACAACAGAGGAGGGCTACCCGCACTTGGCGACGAGCAGCTAG  CGCGCTGGCTTCAAACGCGCAGCCCTGCCGACTTGGAGGAGCGACGCAA  ACTAATGATGGCCGCACTGCTCTTACCCTGGAGCTTGGTGCATGCAGC  GGTTCTTTGCTGACCCGGAGATGCAGCGCAAGCTAGAGGAAAACATTGCACT  ACACCTTTGACAGGGCTACGTACGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTG  GAGCTCTGCAACCTGGTCTCTACCTTGGAAATTTGCACGAAAACCGCCTT  GGGCAAAACGTGCTTCATTCCACGCTCAAGGGCGAGGCGCGCCGCGACTA  CGTCCGCGACTGCGTTTACTTATTTCTATGCTACACCTGGCAGACGGCCAT  GGGCGTTTGGCAGCAGTGTGGAGGAGTGAACCTCAAGGAGCTGCAGA  AACTGCTAAAGCAAACCTTGAAGGACCTATGGACGGCTTCAACGAGCGCT  CCGTGGCCGCGCACCTGGCGGACATCATTTTCCCGAACGCCTGCTTAAA  ACCCTGCAACAGGGTCTGCCAGACTTACCAGTCAAAGCATGTTGCAGAAC  TTTAGGAACTTTATCCTAGAGCGCTCAGGAATCTTGGCCGACCTGCTGT  GCACTTCTAGCGACTTTGTGCCATTAAGTACCGCGAATGCCCTCCGCCG  CTTTGGGGCCACTGCTACCTTCTGCAGCTAGCCAACTACCTTGCCTACCAC  TCTGACATAATGGAAGACGTGAGCGGTGACGGTCTACTGGAGTGTCACTGT  CGCTGCAACCTATGCACCCCGCACCGCTCCCTGGTTTGAATTCGAGCT  GCTTAACGAAAGTCAAATATCGGTACCTTTGAGCTGCAGGGTCCCTCGCC  TGACGAAAAGTCCGCGGCTCCGGGGTTGAACTCACTCCGGGGCTGTGGA  CGTCCGGCTTACCTTCGCAAATTTGACCTGAGGACTACCACGCCACGAGA  TTAGTTCTACGAAGACCAATCCCGCCCGCAAATGCGGAGCTTACCGCT  GCGTCATTACCCAGGGCCACATTCTTGGCCAATTGCAAGCCATCAACAAAAG  CCCGCAAAGAGTTTCTGCTACGAAAGGGACGGGGGGTTTACTTGGACCCC  CAGTCCGGCGAGGAGCTCAACCCAAATCCCCCGCCGCGCAGCCCTATCA  GCAGCAGCCGCGGGCCCTTGTCTCCAGGATGGCACCCAAAAAGAAGCTG  CAGCTGCCGCGCCACCCACGGACGAGGAGGAATACTGGGACAGTCAAGC  CAGAGGAGTTTTGGACGAGGAGGAGGAGGACATGATGGAAGACTGGGA  GAGCCTAGACGAGGAAGCTCCGAGGTGGAAGAGGTGTCAGACGAAACAC  CGTACCCCTCGGTGCGATTCCCTCGCCGGCGCCCGAGAAATCGGCAACC  GGTCCAGCATGGCTACAACCTCCGCTCCTCAGGCGCCGCGGCACTGCC  CGTTCGCGGACCCAAACCGTAGATGGGACACCACTGGAACAGGGCCGGTA  AGTCCAAGCAGCCGCGCCGTTAGCCCAAGAGCAACAACAGCGCCAAGGC  TACCGCTCATGGCGCGGGCACAGAACGCCATAGTTGCTTGTGTTGCAAGA  CTGTGGGGGCAACATCTCCTTCGCCCCGCGCTTTCTTCTTACCATCACGG  CGTGGCCTTCCCCGTAACATCCTGCATTACTACCGTCACTCTACAGCCC  ATACTGCACCGCGGCGAGCGGCAGCGGCAGCAACAGCAGCGGCGCACACA  GAAGCAAAGGGCAGCCGATAGCAAGACTCTGACAAAGCCCAAGAAATCCA  CAGCGGCGGCAGCAGCAGGAGGAGGAGCGCTGCGTCTGGCGCCCAACGA  ACCCGTATCGACCCGCGAGCTTAGAAACAGGATTTTTCCCACTCTGTATGC  TATATTTCAACAGAGCAGGGGCAAGAACAAGAGCTGAAAATAAAAAACAG  GTCTCTGCGATCCCTCACCCGAGCTGCCTGTATCACAAAAGCGAAGATCA  GCTTCGGCGCAGCTGGAAGACGCGGAGGCTCTTTCAGTAAATACTGCG  CGCTGACTCTTAAGGACTAGTTTCGCGCCCTTTCTCAAATTAAGCGCGAAA  ACTACGTCACTCCAGCGGCCACACCCGGCGCCAGCACCTGTGCTCAGCG  CCATTATGAGCAAGGAAAATCCACGCCCCTACATGTGGAGTTACCAGCCAC  AAATGGGACTTGGCGCTGGAGCTGCCAAGACTACTCAACCCGAATAAACT  ACATGAGCGCGGGACCCACATGATATCCCGGTCAACGGAATCCGCGCC  CACCGAACCGAATTCTCTTGAACAGGCGGCTATTACCACCACTCGT  AATAACCTTAATCCCGTAGTTGGCCCGCTGCCCTGGTGTACAGGAAAGT  CCCGCTCCCACTGTGGTACTTCCAGAGACGCCAGGCGGAAGTTCA  GATGACTAACTCAGGGGCGCAGCTTGGGGCGGCTTTCGTACAGGGTGC  GGTCCCGCGGCGAGGATAACTCACTGACAATCAGAGGGCGAGGTATT  CAGCTCAACGACGAGTCGGTGAAGCTCCTCGCTTGGTCTCCGTCGGGACGG  GACATTTGAGATCGGCGGCGCCGCGGCTTTCATTACGCGCTCGTCAGG  CAATCCTAACTCTGCAGACCTCGTCTCTGAGCCGCGCTCGGAGGCATTG</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---	---

【 0 2 6 0】

【表 1 - 27】

		<p>           GAACTCTGCAATTTATTGAGGAGTTTGTGCCATCGGTCTACTTTAACCCCTT            CTCGGGACCTCCCGGCCACTATCCGGATCAATTTATTCCTAACTTTGACGC            GGTAAGGACTCGGGCGGATGGCTACGACTGAATGTTAAGTGGAGAGGCAG            AGCAACTGCGCCTGAAACACCTGGTCCACTGTCGCCGCCACAAGTGCTTT            GCCCCGACTCCGGTGAGTTTTGCTACTTTGAATTGCCCGAGGATCATATC            GAGGGCCCCGGCGACGGCGTCCGGCTTACCGCCCAGGGAGAGCTTGCCC            GTAGCCTGATTCCGGGAGTTTACCCAGCGCCCCCTGCTAGTTGAGCGGGAC            AGGGGACCCTGTGTTCTCACTGTGATTTGCAACTGTCCTAACCCTGGATTA            CATCAAGATCTTTGTTGCCATCTCTGTGCTGAGTATAATAAATACAGAAATTA            AAATACTGGGGCTCCTATCGCCATCCTGTAAACGCCACCCTCTTACCCC            GCCAAGCAAACCAAGGCGAACCTTACCTGGTACTTTTAAACATCTCTCCCT            CTGTGATTTACAACAGTTTCAACCCAGACGGAGTGAGTCTACGAGAGAACC            TCTCCGAGCTCAGCTACTCCATCAGAAAAAACACCACCCTCCTTACCTGCC            GGGAACGTACGACCTAGGGATAACAGGGTAATAAGCAATTGACTCTATGTG            GGATATGCTCCAGCGCTACAACCTTGAAGTCAGGCTTCTGGATGTCAGCA            TCTGACTTTGGCCAGCACCTGTCCCGCGGATTTGTTCCAGTCCAACCTACAG            CGACCCACCCTAACAGAGATGACCAACACAACCAACCGCGCCGCGCTAC            CGGACTTACATCTACCACAAATACACCCCAAGTTTCTGCCTTTGTCAATAAC            TGGGATAACTTGGGCATGTGGTGGTTCTCCATAGCGCTTATGTTTGTATGC            CTTATTATTATGTGGCTCATCTGCTGCCTAAAGCGCAAACGCGCCCGACCA            CCCATCTATAGTCCCATCATTGTGCTACACCCAAACAATGATGGAATCCATA            GATTGGACGGACTGAAACACATGTTCTTTCTCTTACAGTATGATTAATGA            GACATGATTCTCGAGTTTTTATATTACTGACCCTTGTGCGCTTTTTTGTGC            GTGCTCCACATTGGCTGCGGTTTCTCACATCGAAGTAGACTGCATTCACGC            TTTCACAGTCTATTTGCTTACGGATTTGTCACCCTCACGCTCATCTGCAGC            CTCATCACTGTGGTCATCGCCTTTATCCAGTGCATTGACTGGGTCTGTGTG            CGCTTGCATATCTCAGACACCATCCCAGTACAGGGACAGGACTATAGCT            GAGCTTCTTAGAATCTTTAATTATGAAATTTACTGTGACTTTTCTGCTGATT            ATTTGCACCCTATCTGCGTTTTGTTCCCCGACCTCCAAGCCTCAAAGACATA            TATCATGCAGATTCACTCGTATATGGAATATTCCAAGTTGCTACAATGAAAA            AAGCGATCTTCCGAAGCCTGGTTATATGCAATCATCTCTGTTATGGTGTTC            TGCAGTACCATCTTAGCCCTAGCTATATATCCCTACCTTGACATTGGCTGGA            AACGAATAGATGCCATGAACCACCAACTTTCCCCGCGCCCGCTATGCTTC            CACTGCAACAAGTTGTTGCCGGCGGCTTTGTCCCAGCCAATCAGCCTCGC            CCCACTTCTCCCACCCCACTGAAATCAGCTACTTTAATCTAACAGGAGGA            GATGACTGACACCCTAGATCTAGAAATGGACGGAATTATTACAGAGCAGCG            CCTGCTAGAAAGACGCAGGGCAGCGCCGAGCAACAGCGCATGAATCAAG            AGCTCCAAGACATGGTTAAGTGCACCAGTGCAAAAGGGGTATCTTTTGTG            TGGTAAAGCAGGCCAAAGTCACCTACGACAGTAATACCACCGGACACCCG            CTTAGCTACAAGTTGCCAACCAAGCGTCAGAAATTGGTGGTCAATGGTGGGA            GAAAAGCCCATTACCATAACTCAGCACTCGGTAGAAACCGAAGGCTGCATT            CACTCACCTTGTCAAGGACCTGAGGATCTCTGCACCCTTATTAAGACCCTG            TGCGGTCTCAAAGATCTTATCCCTTTAACTAATAAAAAAAAAATAAAGCA            TCACTTACTTAAAATCAGTTAGCAAATTTCTGTCCAGTTTATTACGACGACCC            TCCTTGCCCTCCTCCCAGCTCTGGTATTGCAGCTTCTCCTGGCTGCAAAC            TTTCTCCACAATCTAAATGGAATGTCAGTTTCTCCTGTTTCTGTCCATCCG            CACCCACTATCTTCATGTTGTTGCAGATGAAGCGCGCAAGACCCTGTAAG            ATACCTTCAACCCCGTGTATCCATATGACACGGAAACCGGTCTCCAACCTG            TGCCTTTTCTTACTCCTCCCTTTGTATCCCCCAATGGGTTTTCAAGAGAGTCC            CCCTGGGGTACTCTTTGCGCCTATCCGAACCTCTAGTTACCTCCAATGG            CATGCTTGCCTCAAAATGGGCAACGGCCTCTCTCTGGACGAGGCCGGCA            ACCTTACCTCCCAAAATGTAACCACTGTGAGCCCACCTCTCAAAAAACCAA            GTCAAACATAAACCTGGAAATATCTGCACCCCTCACAGTTACCTCAGAAGC            CCTAACTGTGGCTGCCGCCGACCTCTAATGGTCCGCGGGCAACACACTCA            CCATGCAATCACAGGCCCGCTAACCGTGCACGACTCCAACTTAGCATTG            CCACCCAAAGGACCCCTCACAGTGTGAGAAGGAAAGCTAGCCCTGCAAAACA            TCAGGGCCCCCTCACCACCACCGATAGCAGTACCCTTACTATCACTGCCTCA            CCCCCTTAACACTGCCCCTGGTAGCTTGGGCATTGACTTGAAGAGGCC            ATTTATACACAAAATGAAAACCTAGGACTAAAGTACGGGGCTCCTTTGCATG         </p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---	---

【 0 2 6 1 】

【表 1 - 28】

		<p>TAACAGACGACCTAAACACTTTGACCGTAGCAACTGGTCCAGGTGTGACTA  TTAATAATACTTCCTTGCAAACCTAAAGTTACTGGAGCCTTGGGTTTTGATTCA  CAAGGCAATATGCAACTTAATGTAGCAGGAGGACTAAGGATTGATTCTCAA  AACAGACGCCTTATACTTGATGTTAGTTATCCGTTTGATGCTCAAACCAAC  TAAATCTAAGACTAGGACAGGGCCCTCTTTTTATAAACTCAGCCACAACCT  GGATATTAACATAACAAAGGCCCTTACTTGTTCACAGCTTCAAACAATTCC  AAAAAGCTTGAGGTTAACCTAAGCACTGCCAAGGGGTTGATGTTGACGCT  ACAGCCATAGCCATTAATGCAGGAGATGGGCTGAATTTGGTTACCTAAT  GCACCAACACAAATCCCCTCAAACAAAAATTGGCCATGGCCTAGAATTT  GATTCAAACAAGGCTATGGTTCCTAACTAGGAACTGGCCTTAGTTTTGACA  GCACAGGTGCCATTACAGTAGGAAACAAAAATAATGATAAGCTAACCCAT  GGACAGGTCCAAAACCAGAAGCCAACCTGCATAATTGAATACGGGAAACAAA  ACCCAGATAGCAAACCTAATCTTAATCCTTGTAATAATGGAGGAATTGTTAA  TGGATATGTAACGCTAATGGGAGCCTCAGACTACGTTAACACCTTATTTAAA  AACAAAAATGTCTCCATTAATGTAGAATACTTTGATGCCACTGGTCATAT  ATTACCAGACTCATCTTCTTAAACAGATCTAGAATAAAATACAAGCAAA  CCGCTGACTTTAGTGCAAGAGGTTTTATGCCAAGTACTACAGCGTATCCATT  TGCTCTTCTAATGCGGGAACACATAATGAAAAATTATTTTTGGTCAATGC  TACTACAAAGCAAGCGATGGTGGCCTTTTTCCGTTGGAAGTACTGTTATGC  TTAATAAACGCCTGCCAGATAGTCGCACATCCTATGTTATGACTTTTTTATG  GTCCTTGAATGCTGTCTAGCTCCAGAACTACTCAGGCAACCCTCATAAC  CTCCCCATTTACCTTTTCTATATTAGAGAAGATGACTAATAAACTTAAAGA  ATCGTTTGTTATGTTTCAACGTGTTATTTTTCAATTGCAGAAAAATTTCAA  GTCATTTTTATTACAGTAGTATAGCCCCACCACCACATAGCTTATACAGATC  ACCGTACCTTAATCAAACCTACAGAACCCCTAGTATTCAACCTGCCACCTCCC  TCCAACACACAGAGTACACAGTCTTTCTCCCCGGCTGGCCTTAAAAAGC  ATCATATCATGGGTAACAGACATATTTCTAGGTGTTATATTCCACACGGTTT  CCTGTGAGCCAAACGCTCATCAAGTATTAATAAACTCCCCGGGCAGC  TCACTTAAGTTTATGTCGCTGTCCAGCTGCTGAGCCACAGGCTGCTGTCCA  ACTTGCGGTTGCTTAAACGGCGGCGAAGGAGAAGTCCACGCCTACATGGG  GGGAGAGTCATAATCGTGCATCAGGATAGGGCGGTGGTGTGTCAGCAGCG  CGCGAATAAACTGCTGCCGCCGCCGCTCCGCTCCTGCAGGAATAACAATG  GCAGTGGTCTCCTCAGCGATGATTCCGACCCGCCGACGATAAGGCGCTT  GTCCTCCGGGCACAGCAGCGCACCCCTGATCTCACTTAAATCAGCAGAGTAA  CTGCAGCACAGCACCACAATATTGTTCAAAATCCCACAGTGAAGCGCTG  TATCCAAAGCTCATGGCGGGGACCACAGAACCCACGTGGCCATCATACCA  CAAGCGCAGGTAGATTAAGTGGCGACCCCTCATAAACACGCTGGACATAAA  CATTACCTCTTTGGCATGTTGTAATTCACCACCTCCCGGTACCATATAAAC  CTCTGATTAACATGGCGCCATCCACCACCTCCTAAACCAGCTGGCCAAA  ACCTGCCCGCGCGGNTATACACTGCAGGGAACCGGGACTTGGACAATGA  CAAGTGGGAGAGCCCAGGACTCGTAACCATGGATCATCATGCTCGTCATGA  TATCAATGTTGGCACAACACAGGCACACGTGCATACACTTCCCTCAGGATTA  CAAGCTCCTCCCGCTTGAACCATATCCCAGGGAACAACCCATTCTCTGAA  TCAGCGTAAATCCCACACTGCAGGGAAGACCTCGCACGTAACCTCAGTTGT  GCATTGTCAAAGTGTACATTCGGGCAGCAGCGGATGATCCTCCAGTATGG  TAGCGCGGGTTTCTGTCTCAAAGGAGGTAGACGATCCCTACTGTACGGAG  TGGCCGAGACAACCGAGATCGTGTGGTGTGATGTCATGCCAAATGGA  ACGCCGGACGTAGTCATATTTCTGAAGCAAAACCAGGTGCGGGCGTGAC  AAACAGATCTGCGTCTCCGGTCTCGCCGCTTAGATCGCTCTGTGTAGTAGT  TGATGATATCCACTCTCTCAAAGCATCCAGGCGCCCCCTGGCTTCGGGTT  CTATGTAACCTCCTCATGCGCCGCTGCCCTGATAACATCCACCACCGCAG  AATAAGCCACCCAGCCAACCTACACATTGTTCTGCGAGTCACACACGG  GAGGAGCGGGAAGAGCTGGAAGAACCATGTTTTTTTTTTTATTCCAAAAGAT  TATCCAAAACCTCAAATGAAGATCTATTAAGTGAACGCGCTCCCCTCCGGT  GGCGTGGTCAAACCTACAGCCAAAGAACAGATAATGGCATTGTAAGATG  TTGCACAAATGGCTTCCAAAAGGCAAACGGCCCTCAGTCCAAGTGGACGTA  AAGGCTAAACCCTTCAAGGTGAATCTCCTCTATAAACATTCCAGCACCTTCA  ACCATGCCCAAATAATTCTCATCTCGCCACCTTCTCAATATATCTTAAGCA  AATCCCGAATATTTAAGTCCGGGCCATTGAAAAAATTTGGCTCCAGAGCG</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---	---

【 0 2 6 2 】

【表 1 - 2 9】

		<p>CCCTCCACCTTCAGCCTCAAGCAGCGAATCATGATTGCAAAAATTCAGGTT  CCTCACAGACCTGTATAAGATTCAAAAGCGGAACATTAACAAAAATACCGC  GATCCCGTAGGTCCCTTCGCAGGGCCAGCTGAACATAATCGTGACAGTCT  GCACGGACCAGCGCGGCCACTTCCCCGCCAGGAACCATGACAAAAGAACC  CACACTGATTATGACACGCATACTCGGAGCTATGCTAACCAGCGTAGCCCC  GATGTAAGCTTGTTCATGGGCGGCGATATAAAATGCAAGGTGCTGCTCAA  AAAATCAGGCAAAGCCTCGCGCAAAAAGAAAGCACATCGTAGTCATGCTC  ATGCAGATAAAGGCAGGTAAGCTCCGGAACCACCACAGAAAAAGACACCAT  TTTTCTCTCAAACATGTCTGCGGGTTTCTGCATAAACACAAAATAAAATAACA  AAAAACATTTAAACATTAGAAGCCTGTCTTACAACAGGAAAAACAACCCTT  ATAAGCATAAGACGGACTACGGCCATGCCGGCGTGACCGTAAAAAACTG  GTCACCGTGATTAAGCACCACCGACAGCTCCTCGGTGAGTCCGGAGT  CATAATGTAAGACTCGGTAACACATCAGGTTGATTACATCGGTGAGTGT  AAAAAGCGACCGAAATAGCCNNGGGGAATACAATACCCGACGGCTAGAG  ACAACATTACAGCCCCATAGGAGGTATAACAAAATTAATAGGAGAGAAAA  CACATAAACACCTGAAAAACCCTCCTGCCTAGGCAAAAATAGCACCCCTCCCG  CTCCAGAACAACATACAGCGCTTCCACAGCGGCAGCCATAACAGTCAGCCT  TACCAGTAAAAAGAAAACCTATTAAAAAAACACCACTCGACACGGCAGCC  GCTCAATCAGTCACAGTGTA AAAAAGGGCCAAGTGCAGAGCGAGTATATAT  AGGACTAAAAATGACGGTAACGGTTAAAGTCCACAAAAAACCCAGAAA  ACCGCACGCGAACCTACGCCAGAAACGAAAGCCAAAAAACCCACAACCTTC  CTCAAATCGTCACTTCGGTTTTCCACGTTACGTCACTTCCCATTTTAAGAA  AACTACAATTTCCAACACATACAAGTTACTCCGCCCTAAAACTACGTACC  CGCCCGTTCCACGCCCCGCGCCACGTCAAACTCCACCCCTCATT  TCATATTGGTTCAATCCAAAATAAGGTATATTATTGATGATGTTAATTAACA  TGCATGGATCCTCGTCTCGACGATGCCCTTGAGAGCCTCAACCCAGTCAG  CTCCTTCCGGTGGGCGGGGCATGACTATCGTCCGCCACTTATGACT  TCTTCTTATCATGCAACTCGTAGGACAGGTGCCGGCAGCGCTCTGGGTCA  TTTTCGGCGAGGACCGCTTTCGCTGGAGCGCGACGATGATCGGCCTGTG  CTTGCGGTATTCGGAATCTTGCACGCCCTCGCTCAAGCCTTCGTCACTGGT  CCCGCCACCAAACGTTTCGGCGAGAAGCAGGCCATTATCGCCGGCAGCC  GGCCGACGCGCTGGGCTACGTCTTGCTGGCGTTCCGGACGCGAGGCTGG  ATGGCCTTCCCCATTATGATTCTTCTCGCTTCCGGCGGCATCGGGATGCC  GCGTTGCAGGCCATGCTGTCCAGGCAGGTAGATGACGACCATCAGGGACA  GCTTCAAGGATCGCTCGCGCTTACCAGCCTAATTGATCACTGGACC  GCTGATCGTCACGGCGATTTATGCCGCTCGGCGAGCACATGGAACGGGT  TGGCATGGATTGTAGGCGCCGCCCTATACCTTGTCTGCCCTCCCGCGTTG  CGTCGCGGTGCATGGAGCCGGGCCACCTCGACCTGAATGGAAGCCGGCG  GCACCTCGTAACGGATTCACTCAAGAATTGGAGCCAATCAATTCTT  GCGGAGAACTGTGAATGCGCAAAACCAACCTTGGCAGAACATATCCATCGC  GTCCGCCATCTCCAGCAGCCGCACGCGGCGCATCTCGGGCAGCGTTGGG  TCCTGGCCACGGGTGCGCATGATCGTCTCCTGTCTGAGGACCCGGCT  AGGCTGGCGGGTTGCCCTACTGGTTAGCAGAATGAATCACCAGTACGCG  AGCGAACGTGAAGCGACTGCTGCTGCAAAACGCTGCGACCTGAGCAACA  ACATGAATGGTCTTCGGTTTCGGTGTTCGTAAGTCTGGAAACCGGGAAG  TCAGCGCCCTGCACCATTATGTTCCGGATCTGCATCGCAGGATGCTGCTGG  CTACCCTGTGGAACACCTACATCTGTATTAACGAAGCGCTGGCATTGACCC  TGAGTGATTTTTCTCTGGTCCCGCCGCATCCATACCGCCAGTTGTTACCT  CACAACGTTCCAGTAACCGGGCATGTTTCATCATCAGTAACCCGTATCGTGA  GCATCCTCTCTCGTTTCATCGGTATCATTACCCCATGAACAGAAATTCCTC  CTTACACGGAGGCATCAAGTGACCAAACAGGAAAAACCGCCCTTAACATG  GCCCGCTTATCAGAAGCCAGACATTAACGCTTCTGGAGAACTCAACGAG  CTGGACGCGGATGAACAGGCAGACATCTGTGAATCGCTTACAGACCACGC  TGATGAGCTTTACCGCAGCTGCCCTCGCGCTTTCGGTGATGACGGTGAAAA  CCTCTGACACATGCAGCTCCCGGAGACGGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGG  ATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGGTGTGGCGG  GTGTGGGGGCGCAGCCATGACCCAGTCACGTAGCGATAGCGGAGTGATA  CTGGCTAACTATGCGGCATCAGAGCAGATTGACTGAGAGTGACCCATAT  GCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAAAATACCGCATCAGGC</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	--	---

【 0 2 6 3】

【表 1 - 3 0】

		<p>GCTCTTCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTTCGTTCCGGCTGC  GGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAAT  CAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCC  AGGAACCGTAAAAAGGCCGCTTGTGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCC  CCCTGACGAGCATCACAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACC  CGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGC  GCTCTCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCC  CTTCGGGAAGCGTGCGCTTTCTCAATGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTT  CGGTGTAGGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCGCTT  CAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCG  GTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGC  AGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAA  CTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCC  AGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTTTGATCCGGCAAAACAAACCAC  CGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTCGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAA  AAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCA  GTGGAACGAAAACCTACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAG  GATCTTCACCTAGATCCTTTAAATTAATAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAA  GTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGC  ACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCC  GTCTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCT  GCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATA  AACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCTGCAACTTTATC  CGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTT  GCCAGTTAATAGTTTGCACAACGTTGGTTGNNNNNNAAAAAGGATCTTCAC  CTAGATCCTTTTACGTAGAAAGCCAGTCCGCAGAAACGGTGTGACCCCG  GATGAATGTCAGCTACTGGGCTATCTGGACAAGGGAAAACGCAAGCGCAA  AGAGAAAGCAGGTAGCTTGCAGTGGGCTTACATGGCGATAGCTAGACTGG  GCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCAGGAAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTC  TGGTAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAACTGGATGGCTTTCTCGCCGC  CAAGGATCTGATGGCGCAGGGGATCAAGCTCTGATCAAGAGACAGGATGA  GGATCGTTTTCGCATGATTGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCC  GCTTGGGTGGAGAGGCTATTCGGCTATGACTGGGCACAACAGACAATCGG  CTGCTCTGATGCCCGCTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGCGCCCGTTT  TTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAAGACGAGG  CAGCGCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTTCTTGGCGAGCTGT  GCTCGACGTTGTCAGTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAG  TGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTCACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGTAT  CCATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGCTACC  TGCCCATTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGACGACTACTCG  GATGGAAGCCGGTCTTGTGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGG  GGCTCGCGCCAGCCGAACTGTTCCGCAAGGCTCAAGGCGAGCATGCCCGA  CGGCGAGGATCTCGTCTGACCCATGGCGATGCCTGCTTGGCGAATATCA  TGGTGAAAAATGGCCGCTTTTCTGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGT  GTGGCCGACCGCTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCGTGATATTGCTGA  AGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGCTTCTCGTGCTTTACGGTATCG  CCGCTCCCGATTTCGACGCGCATCGCCTTCTATCGCCTTCTTGACGAGTTCT  TCTGAATTTTGTAAAATTTTGTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGC  CGAAATCGGCAACATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGCATAGGGTT  GAGTGTTGTTCCAGTTTGAACAAGAGTCCACTATTAAGAAGCTGGACTC  CAACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTATCAGGGCGATGGCCACTACGTG  AACCATACCCAAATCAAGTTTTTTGCGGTGAGGTGCCGTAAGCTCTAA  ATCGGAACCCATAAAGGGAGCCCCGATTTAGAGCTTGACGGGAAAGCCG  GCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTA  GGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTACGCTGCGCGTAACCACCACACCCGCA  GCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGGTCCATTGCCATTACAGATCGAA  TTAATCTTAAT</p>
--	--	---

10

20

30

40

【 0 2 6 4】

【表 1 - 3 1】

52	Ad E1A タンパク質のアミノ酸 121~128	LTCHEACF
53	STAT1 結合部位 (1)	TTCCGGGAA
54	STAT1 結合部位 (2)	TTCTCGGAA
55	Ad5/3Ad2E1AΔ 24	<p>TAACATCATCAATAATATACCTTATTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAG  GGGGTGGAGTTTGTGACGTGGCGCGGGGCGTGGGAACGGGGCGGGTGA  CGTAGTAGTGTGGCGGAAGTGTGATGTTGCAAGTGTGGCGGAACACATGT  AAGCGACGGATGTGGCAAAAAGTACGTTTTTGGTGTGCGCCGGTGTACAC  AGGAAGTGACAATTTTCGCGCGGTTTTAGGCGGATTTGTAGTAAATTTGG  GCGTAACCGAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAACCTGAATAAGAGGA  AGTGAATCTGAATAATTTGTGTTACTCATAGCGCGTAATATTTGTCTAGG  GCCGCGGGGACTTTGACCGTTTACGTGGAGACTCGCCAGGTGTTTTCTC  AGGTGTTTTCCGCGTTCGGGTCAAAGTTGGCGTTTTATTATTATAGTCAGC  TGACGTGTAGTATTTATACCCGGTGAGTTCCTCAAGAGGCCACTTGA  GTGCCAGCGAGTAGAGTTTTCTCCTCCGAGCCGCTCCGACACGGGACTG  AAAATGAGACATATTCTGCCACGGAGGTGTTATTACCGAAGAAATGGCC  GCCAGTCTTTTGGACCAGCTGATCGAAGAGGTACTGGCTGATAATCTCCA  CCTCCTAGCCATTTGAACCACCTACCCCTCACGAACCTGATGATTTAGACG  TGACGGCCCCGAAGATCCCAACGAGGAGCGGTTTTGCGAGATTTTCCC  GAGTCTGTAATGTTGGCGGTGCAGGAAGGGATTGACTTATTCATTTTCCG  CCGGCCCGGTTCTCCGGAGCCGCCTCACCTTTCCGGGCAGCCCGAGC  AGCCGGAGCAGAGAGCCTTGGGTCCGGTTTTCTATGCCAAACCTTGTGCCG  GAGGTGATCGATCCACCCAGTGACGACGAGGATGAAGAGGGTGAGGAGTT  TGTGTTAGATTATGTGGAGCACCCGGGCACGGTTGCAGGTCTTGTCTATA  TCACCGGAGGAATACGGGGGACCCAGATATTATGTTTCGCTTTGCTATAT  GAGGACCTGTGGCATGTTTGTCTACAGTAAGTGAAAATTATGGGCAGTCGG  TGATAGAGTGGTGGGTTTGGTGTGGTAATTTTTTTTAAATTTTACAGTTTTG  TGGTTAAAGAATTTGTATTGTGATTTTTTAAAGGTCTGTGTCTGAACCT  GAGCCTGAGCCCGAGCCAGAACCCGAGCCTGCAAGACCTACCCGGCGTC  CTAAATTGGTGCCTGCTATCCTGAGACGCCCCGACATCACCTGTGTCTAGAG  AATGCAATAGTAGTACGGATAGCTGTGACTCCGGTCTTCTAACACACCTC  CTGAGATACACCCGGTGGTCCCGCTGTGCCCCATTAAACCAGTTGCCGTG  AGAGTTGGTGGGCGTCCGCCAGGCTGTGGAATGTATCGAGGACTTGCTTAA  CGAGTCTGGGCAACCTTTGGACTTGAGCTGTAAACGCCCCAGGCCATAAG  GTGTAACCTGTGATTGCGTGTGTTAACGCCCTTTGTTGCTGAATGAGT  TGATGTAAGTTTAAATAAGGGTGAGATAATGTTTAACTTGCATGGCGTGTTA  AATGGGGCGGGGCTTAAAGGGTATATAATGCGCCGTGGGCTAATCTTGGTT  ACATCTGACCTCATGGAGGCTTGGGAGTGTGGAAGATTTTTCTGCTGTG  CGTAACTTGTGGAACAGAGCTCTAACAGTACCTCTTGGTTTTGGAGGTTT  CTGTGGGGCTCATCCCAGGCAAAGTTAGTCTGCAGAATTAAGGAGGATTAC  AAGTGGGAATTTGAAGAGCTTTTGAATCCTGTGGTGAAGCTGTTGATTCCT  TGAATCTGGGTACCAGGCGCTTTTCCAAGAGAAGGTATCAAGACTTTGG  ATTTTTCCACACCCGGGGCGCGCTGCGGCTGCTGTTTTTTGAGTTTTAT  AAAGGATAAATGGAGCGAAGAAACCCATCTGAGCGGGGGGTACCTGCTGG  ATTTTCTGGCCATGCATCTGTGGAGAGCGGTTGTGAGACACAAGAATCGCC  TGCTACTGTTGTCTCCGTCCGCCCGGGGATAATACCGACGGAGGAGCAG  CAGCAGCAGCAGGAGGAAGCCAGGCGGCGGCGGCAGGAGCAGAGCCCAT  GGAACCCGAGAGCCGGCCTGGACCTCGGGAATGAATGTTGTTGAGGTGG  CTGAACCTGTATCCAGAAGTGAAGAGCATTGACAATTACAGAGGATGGC  AGGGGCTAAAGGGGTAAAGAGGGAGCGGGGGGCTTGTGAGGCTACAGA  GGAGGCTAGGAATCTAGCTTTTAGCTTAATGACCAGACACCGTCTGAGTG  TATTACTTTTTCAACAGATCAAGGATAATTGCGCTAATGAGCTTGATCTGCTG  GCGCAGAAGTATTCCATAGAGCAGCTGACCACTTACTGGCTGCAGCCAGG  GGATGATTTTGAAGGAGGCTATTAGGGTATATGCAAAGGTGGCACTTAGGCC  AGATTGCAAGTACAAGATCAGCAAACCTTGTAAATATCAGGAATTGTTGCTAC</p>

10

20

30

40

【 0 2 6 5】

【表 1 - 3 2】

		<p>ATTTCTGGGAACGGGGCCGAGGTGGAGATAGATACGGAGGATAGGGTGGC  CTTTAGATGTAGCATGATAAATATGTGGCCGGGGGTGCTTGGCATGGACGG  GGTGGTTATTATGAATGTAAGGTTTACTGGCCCAATTTAGCGGTACGGTT  TTCCTGGCCAATACCAACCTTATCCTACACGGTGTAAAGCTTCTATGGGTTTA  ACAATACCTGTGTGGAAGCCTGGACCGATGTAAGGGTTCGGGGCTGTGCC  TTTTACTGCTGCTGGAAGGGGGTGGTGTGTCGCCCAAAAGCAGGGCTTC  AATTAAGAAATGCCTCTTTGAAAGGTGTACCTTGGGTATCCTGTCTGAGGGT  AACTCCAGGGTGCGCCACAATGTGGCCTCCGACTGTGGTTGCTTCATGCTA  GTGAAAAGCGTGGCTGTGATTAAGCATAACATGGTATGTGGCAACTGCGAG  GACAGGGCCTCTCAGATGCTGACCTGCTCGGACGGCAACTGTCACCTTCT  GAAGACCATTACGTAGCCAGCCACTCTCGCAAGGCCTGGCCAGTGTGTTG  AGCATAACATACTGACCCGCTGTTCTTGCATTTGGGTAACAGGAGGGGGG  TGTTCTACCTTACCAATGCAATTTGAGTCACACTAAGATATTGCTTGAGCC  CGAGAGCATGTCCAAGGTGAACCTGAACGGGGTGTGACATGACCATGA  AGATCTGGAAGGTGCTGAGGTACGATGAGACCCGCACCAGGTGCAGACCC  TGCAGTGTGGCGTAAACATATTAGGAACCAGCCTGTGATGCTGGATGTG  ACCGAGGAGCTGAGGCCGATCACTTGGTGTGCTGGCCTGCACCCGCGTGA  GTTTGGCTCTAGCGATGAAGATACAGATTGAGGTAAGTGTGTTGGGCG  TGGCTAAGGGTGGGAAAGAATATAAGGTGGGGGCTTATGTAGTTTTG  TATCTGTTTTGCAGCAGCCGCCGCCATGAGCACCACCTCGTTTGATGG  AAGCATTGTGAGCTCATATTTGACAACGCGCATGCCCCATGGCCGGGG  TGCGTCAGAATGTGATGGGCTCCAGCATTGATGGTCGCCCGTCTGCC  GCAAACCTACTACCTTGACCTACGAGACCGTGTCTGGAACCGGTTGGAG  ACTGCAGCCTCCGCCCGCTTCAGCCGCTGCAGCCACCGCCCGCGGGA  TTGTGACTGACTTTGCTTTCTGAGCCGCTTCAAGCAGTGCAGCTTCCC  GTTTCATCCGCCCGCATGACAAGTTGACGGCTCTTTTTGGCACATTGGATT  CTTTGACCCGGGAACCTAATGTCGTTTCTCAGCAGCTGTTGGATCTGCGCC  AGCAGGTTTCTGCCCTGAAGGCTTCTCCCTCCCAATGCGGTTTAAACA  TAAATAAAAAACCAGACTCTGTTGGATTTGGATCAAGCAAGTGTCTTGCTG  TCTTTATTTAGGGTTTTGCGCGCGCGGTAGGCCCGGACCAGCGCTC  GGTCGTTGAGGGTCTGTGATTTTTCCAGGACGTGGTAAAGGTGACTCT  GGATGTTGAGATACATGGGCATAAGCCCGTCTCTGGGGTGGAGGTAGCAC  CACTGCAGAGCTTCATGCTGCGGGGTGGTGTGTAGATGATCCAGTCGTA  GCAGGAGCGCTGGGCGTGGTGCCTAAAAATGCTTTTCAGTAGCAAGCTGA  TTGCCAGGGGCAGGCCCTTGGTGTAAAGTGTTCACAAAGCGTTAAGCTGG  GATGGGTGCATACGTGGGGATATGAGATGCATCTTGGACTGTATTTTTAGG  TTGGCTATGTTCCAGCCATATCCCTCCGGGGATTGATGTTGTGCGAAGC  ACCAGCACAGTGTATCCGGTGCCTTTGGGAAATTTGTCATGTAAGCTTAGAA  GGAAATGCGTGGGAAGAACTTGGAGACGCCCTTGTGACCTCAAGATTTCC  ATGCATTCGTCATAATGATGGCAATGGGCCACGGGCGGCGGCCTGGGC  GAAGATATTTCTGGGATCACTAACGTCATAGTTGTGTTCCAGGATGAGATC  GTCATAGGCCATTTTTACAAAGCGGGCGGAGGGTGCAGACTGCGGTA  TAATGGTTCCATCCGCCAGGGCGTAGTTACCTCACAGATTTGCATTT  CCCACGCTTTGAGTTGAGATGGGGGATCATGTCTACCTGCGGGGCGATG  AAGAAAACGGTTTCCGGGGTAGGGGAGATCAGCTGGGAAGAAAGCAGGTT  CCTGAGCAGCTGCGACTTACCGCAGCCGGTGGGCCCGTAAATCACACCTA  TTACCGGGTGCAACTGGTAGTTAAGAGAGCTGCAGCTGCCGTATCCCTGA  GCAGGGGGGCCACTTCGTTAAGCATGTCCCTGACTCGCATGTTTTCCCTGA  CCAAATCCGCCAGAAGGCGCTCGCCGCCAGCGATAGCAGTTCTTGCAAG  GAAGCAAAGTTTTCAACGGTTTGAAGCCGTCGCCGTTAGGCATGCTTTTG  AGCGTTTGACCAAGCAGTTCCAGGCGGTCCACAGCTCGGTTACCTGCTCT  ACGGCATCTCGATCCAGCATATCTCCTCGTTTCCGGGGTGGGGCGGCTTT  CGCTGTACGGCAGTAGTCGGTGTGCTCGTCCAGACGGGCCAGGGTCATGTCT  TTCCACGGGCGCAGGGTCTCGTCAGCGTAGTCTGGGTACGGTGAAGGG  GTGCGCTCCGGGCTGCGCGCTGGCCAGGGTGCCTGAGGCTGGTCTG  CTGGTGTGAAGCGCTGCCGGTCTTCGCCCTGCGCGTGGCCAGGTAGCA  TTTGACCATGGTGTATAGTCCAGCCCTCCGCGCGTGGCCCTTGGCGC  GCAGCTTGCCCTTGAGAGGAGCGCCGCACGAGGGGAGTGCAGACTTTT  GAGGGCGTAGAGCTTGGGCGCGAGAAATACCGATTCCGGGGAGTAGGCAT</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---	---

【 0 2 6 6 】

【表 1 - 3 3】

		<p>CCGCGCCGCAGGCCCGCAGACGGTCTCGCATTCCACGAGCCAGGTGAG  CTCTGGCCGTTTCGGGGTCAAAAACAGGTTTCCCCCATGCTTTTATGCG  TTTCTTACCTCTGGTTTCCATGAGCCGGTGTCCACGCTCGGTGACGAAAAG  GCTGTCCGTGTCCCCGTATACAGACTTGAGAGGCCTGTCTCGAGCGGTG  TTCCGCGGTCTCTCTCGTATAGAACTCGGACCACTCTGAGACAAAGGCTC  GGTCCAGGCCAGCACGAAGGAGGCTAAGTGGGAGGGGTAGCGGTGCTT  GTCCACTAGGGGGTCCACTCGCTCCAGGGTGTGAAGACACATGTCCGCC  CTTCGGCATCAAGGAAGGTGATTGGTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCG  GGTGTTCCTGAAGGGGGGCTATAAAGGGGGTGGGGGCGCGTTGCTCCT  CACTCTCTCCGCATCGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGTTGGGGTGAGTAC  TCCCTCTGAAAAGCGGGCATGACTTCTGCGCTAAGATTGTCAGTTTCCAAA  AACGAGGAGGATTTGATATTCACCTGGCCCGCGGTGATGCCTTGAGGGT  GGCCGCATCCATCTGGTCAGAAAAGACAATCTTTTTGTTGTCAAGCTTGGT  GGCAAACGACCCGTAGAGGGCGTTGGACAGCAACTTGGCGATGGAGCGC  AGGGTTTGGTTTTGTGCGCATCGGCGCGCTCCTTGGCCGCGATGTTAGC  TGCACGTATTGCGCGCAACGCAACCGCCATTTCGGGAAAGACGGTGGTGG  CTCGTCGGGCACCAGGTGCACGCGCAACCGCGGTTGTGCAGGGTGACA  AGGTCAACGCTGGTGGCTACCTCTCCGCGTAGGCGCTCGTTGGTCCAGCA  GAGGCGGCCGCCCTTGGCGGAGCAGAATGGCGGTAGGGGGTCTAGCTGC  GTCTCGTCCGGGGGGTCTGCGTCCACGGTAAAGACCCCGGGCAGCAGGC  GCGCGTGAAGTAGTCTATCTTGCATCCTTGCAAGTCTAGCGCCTGCTGCC  ATGCGCGGGCGGCAAGCGCGCTCGTATGGGTTGAGTGGGGGACCCCA  TGGCATGGGGTGGGTGAGCGCGGAGGGCTACATGCCGCAAATGTCGTA  CGTAGAGGGGCTCTCTGAGTATTCAGATATGTAGGGTAGCATCTTCCAC  CGCGGATGCTGGCGCGCACGTAATCGTATAGTTTCGTGCGAGGGAGCGAG  GAGGTCGGGACCGAGGTTGCTACGGGCGGGCTGCTCTGCTCGGAAGACT  ATCTGCCTGAAGATGGCATGTGAGTTGGATGATATGGTTGGACGCTGGAAG  ACGTTGAAGCTGGCGTCTGTGAGACCTACCGCGTCACGCACGAAGGAGGC  GTAGGAGTCGCGCAGCTTGTGACCAGCTCGGCGGTGACCTGCACGCTA  GGCGCAGTAGTCCAGGGTTTCTTGGATGATGTCATACTTATCCTGTCCCT  TTTTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGGACAAACTCTTCGCGGTCTTCCAGTA  CTCTTGGATCGGAAACCCGTCGGCCTCCGAACGGTAAGAGCCTAGCATGT  AGAAGTGGTTGACGGCCTGGTAGGCGCAGCATCCCTTTTCTACGGGTAGC  GCGTATGCCTGCGCGGCCCTCCGGAGCGAGGTGTGGGTGAGCGCAAAGG  TGCCCTGACCATGACTTTGAGGTAAGTTGATTTGAAGTGAAGTGTGCTGCG  ATCCGCCCTGCTCCAGAGCAAAAAGTCCGTGCGCTTTTTGGAACGCGGAT  TTGGCAGGGCGAAGGTGACATCGTTGAAGAGTATCTTCCCGCGCGAGGC  ATAAAGTTGCGTGTGATGCGGAAGGGTCCCGGCACCTCGGAACGGTTGTT  AATTACCTGGGCGGCGAGCACGATCTCGTCAAAGCCGTTGATGTTGGC  CCACAATGTAAGTTCCAAGAAGCGCGGGATGCCCTTGTGAAAGGCAATT  TTTTAAGTTCTCGTAGGTGAGCTTTCAGGGGAGCTGAGCCCGTGTCTG  AAAGGGCCAGTCTGCAAGATGAGGGTTGGAAGCGACGAATGAGCTCCAC  AGGTCACGGGCCATTAGCATTGACAGGTGGTCCGAAAGGTCTAAACTG  GCGACCTATGGCCATTTTTCTGGGGTGTGAGTAGAAGGTAAGCGGGTCT  TTGTTCCAGCGGTCCCATCCAAGGTTGCGGGCTAGGTCTCGCGCGGCGAG  TCACTAGAGGCTCATCTCCGCGCAACTTCATGACCAGCATGAAGGGCACGA  GCTGCTTCCCAAAGGCCCCATCCAAGTATAGGTCTCTACATCGTAGGTGA  CAAAGAGACGCTCGGTGCGAGGATGCGAGCCGATCGGGAAGAACTGGATC  TCCCGCCACCAATTGGAGGAGTGGCTATTGATGTGGTGAAGTAGAAGTCC  CTGCGACGGGCGCAACACTCGTGTGGCTTTTGTAAAACGTGCGCAGTA  CTGGCAGCGGTGCACGGGCTGTACATCCTGCACGAGGTTGACCTGACGAC  CGCGCACAAGGAAGCAGAGTGGGAATTTGAGCCCTCGCCTGGCGGGTTT  GGCTGGTGGTCTTCTACTTTCGGCTGCTTGTCTTACCCTGCTGGCTGCTCG  AGGGGAGTTACGGTGGATCGGACCACCACGCCGCGGAGCCCAAAGTCC  AGATGTCCGCGCGCGGGCTCGGAGCTTGTGACAACATCGCGCAGATGG  GAGCTGTCCATGGTCTGGAGCTCCCGCGCGCTCAGGTCAGGCGGGAGCT  CCTGCAGGTTTACCTCGCATAGACGGGTGAGGGCGCGGGCTAGATCCAGG  TGATACCTAATTTCCAGGGGCTGGTTGGTGGCGGCGCTGATGGCTTGC  GAGGCCGCATCCCCGCGGCGGACTACGGTACCAGCGCGGGCGGGCGGTG</p>
--	--	---

10

20

30

40

【 0 2 6 7】

【表 1 - 3 4】

		<p>GGCCGCGGGGGTGTCTTGGATGATGCATCTAAAAGCGGTGACGCGGGC  GAGCCCCCGGAGGTAGGGGGGGCTCCGGACCCGCGGGAGAGGGGGCA  GGGGCACGTCGGCGCCGCGCGGGCAGGAGCTGGTGTGCGCGCGTA  GGTTGCTGGCGAACGCGACGACGCGGGCGGTTGATCTCCTGAATCTGGCGC  CTCTGCGTGAAGACGACGGGCCCGGTGAGCTTGAGCCTGAAAAGAGATT  GACAGAATCAATTTGCGGTGTGTTGACGGCGGGCTGGCGCAAAATCTCCTG  CACGTCTCCTGAGTTGTCTTGATAGGCGATCTCGGCCATGAACTGTCTGAT  CTCTTCTCCTGGAGATCTCCGCGTCCGGCTCGCTCCACGGTGGCGGGCA  GGTCGTTGGAATGCGGGCCATGAGCTGCGAGAAGGGCGTTGAGGCCTCCC  TCGTTCCAGACGCGGCTGTAGACCACGCCCCCTCGGCATCGCGGGCGC  GCATGACCACCTGCGCGAGATTGAGCTCCACGTGCCGGGCGAAGACCGC  GTAGTTTCGAGGCGCTGAAAGAGGTAGTTGAGGGTGGTGGCGGTGTGTT  CTGCCACGAAGAAGTACATAACCCAGCGTCGCAACGTGGATTCTTGATAT  CCCCAAGGCCTCAAGGCGCTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCGAAG  TTGAAAAACTGGGAGTTGCGCGCCGACACGGTTAACTCCTCCTCAGAGA  CGGATGAGCTCGGCGACAGTGTGCGGCACCTCGCGCTCAAAGGCTACAGG  GGCCTCTTCTTCTTCAATCTCCTTTCATAAAGGGCCTCCCCTTCTCT  TCTTCTGGCGGGCGGTGGGGGAGGGGGGACACGGCGGCGACGCGCGC  ACCGGGAGGCGGTGACAAAAGCGCTCGATCATCTCCCCGCGGCGACGGC  GCATGGTCTCGGTGACGGCGCGGGCGTTCTCGCGGGGGCGCAGTTGGAA  GACGCCGCCCGTCATGTCCCGGTTATGGGTTGGCGGGGGGCTGCCATGC  GGCAGGGATACGGCGCTAACGATGCATCTCAACAATTGTTGTAGTACT  CCGCCCGGAGGGACCTGAGCGAGTCCGCATCGACCGGATCGGAAAACC  TCTCGAGAAAGGCGTCTAACAGTCAAGTCAAGGATAGGCTGAGCACC  GTGGCGGGCGGACGCGGGCGGGTGGGGTGTCTTCTGGCGGAGGTG  CTGCTGATGATGTAATTAAGTAGGCGGTCTTGAGACGGCGGATGGTCGAC  AGAAGCACCATGCTCTGGGTCCGGCCTGCTGAATGCGCAGGCGGTCCGGC  CATGCCCCAGGCTTCGTTTTGACATCGGCGCAGGTCTTTGTAGTAGTCTTG  CATGAGCCTTTCTACCGGCACTTCTTCTTCTCCTTCTTGTCTGCTGATCT  CTTGATCTATCGTGCGGCGGCGGAGTTTGGCCGTAGGTGGCGCC  CTTCTCCTCCATGCGTGTGACCCCGAAGCCCTCATCGGCTGAAGCAGG  GCTAGGTGCGGACAACGCGCTCGGCTAATATGGCCTGCTGCACCTGCGT  GAGGGTAGACTGGAAGTCATCCATGTCCACAAAGCGGTGGTATGCGCCCG  TGTTGATGGTGAAGTGCAGTTGGCCATAACGGACCAGTTAACGGTCTGGT  GACCCGGCTGCGAGAGCTCGGTGTACCTGAGACGCGAGTAAGCCCTCGA  GTCAAATACGTAGTCTTGAAGTCCGCACCAGGTAAGTATCCACCAA  AAAGTGGCGGCGCGGCTGGCGGTAGAGGGGCCAGCGTAGGTTGGCCGG  GGCTCCGGGGGCGAGATCTTCAACATAAGGCGATGATATCCGTAGATGT  ACCTGGACATCCAGGTGATGCCGGCGGGTGGTGGAGGCGCGCGGAAA  GTCGCGGACGCGGTTCCAGATGTTGCGCAGCGGCAAAAAGTCTCCATGG  TCGGGACGCTCTGGCCGGTCAGGCGCGCGCAATCGTTGACGCTCTAGACC  GTGCAAAAGGAGAGCCTGTAAGCGGGCACTCTCCGTGGTCTGGTGGATA  AATTCGCAAGGGTATCATGGCGGACGACCGGGGTTCCGAGCCCCGTATCCG  GCCGTCCGCCGTGATCCATGCGGTTACCGCCCGCGTGTGCAACCCAGGTG  TGCGACGTCAGACAACGGGGGAGTGCTCCTTTTGGCTTCTTCCAGGCGC  GGCGGCTGCTGCGCTAGCTTTTTTGGCCACTGGCCGCGCGCAGCGTAAGC  GGTTAGGCTGGAAGCGAAAGCATTAAAGTGGCTCGCTCCCTGTAGCCGGA  GGGTTATTTTCAAGGGTTGAGTCCGCGGACCCCGGTTCCGAGTCTCGGA  CCGGCCGACTGCGGGCAACGCGGGGTTTGCCTCCCCGTCATGCAAGACC  CCGCTTGCAAATCTCCGAAACAGGGACGAGCCCCTTTTTGTCTTTCC  CAGATGCATCCGGTGTGCGGCGAGATGCGCCCCCTCCTCAGCAGCGGCA  AGAGCAAGAGCAGCGGACAGATGCAGGGCACCCCTCCCCTCCTCCTACCG  CGTCAGGAGGGGCGACATCCGCGGTTGACGCGGACAGCAGATGGTGATTA  CGAACCCCGCGGCGCCGGGCCCGGCACTACCTGGACTTGGAGGAGGGC  GAGGGCCTGGCGCGGCTAGGAGCGCCCTCCTGAGCGGTACCCAAGGG  TGCAGCTGAAGCGTGATACGCGTGAGGCGTACGTGCCGCGGCGAAGCCTG  TTTCCGACCGCGAGGGAGAGGAGCCCGAGGAGATGCGGGATCGAAAGT  TCCACGCAGGGCGCGAGCTGCGGCATGGCCTGAATCGCGAGCGGTTGCT  GCGCGAGGAGACTTTGAGCCCGACGCGCAACCGGGATTAGTCCCGCG</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p> <p>40</p>
--	--	---	---

【 0 2 6 8】

【表 1 - 3 5】

	<p>CGCGCACACGTGGCGGCCGCCGACCTGGTAACCGCATACGAGCAGACGG  TGAACCAGGAGATTAACCTTTCAAAAAAGCTTTAACAACCACGTGCGTACGCT  TGTGGCGCGCGAGGAGGTGGCTATAGGACTGATGCATCTGTGGGACTTTG  TAAGCGCGCTGGAGCAAAACCCAAATAGCAAGCCGCTCATGGCGCAGCTG  TTCCTTATAGTGCAGCACAGCAGGGACAACGAGGCATTTCAGGGATGCGCT  GCTAAACATAGTAGAGCCCGAGGGCCGCTGGCTGCTCGATTTGATAACAT  CCTGCAGAGCATAAGTGGTGCAGGAGCGCAGCTTGAGCCTGGCTGACAAGG  TGGCCGCCATCAACTATTCATGCTTAGCCTGGGCAAGTTTTACGCCCGCA  AGATATACCATAACCCCTTACGTTCCCATAGACAAGGAGTAAAGATCGAGG  GGTTCTACATGCGCATGGCGCTGAAGGTGCTTACCTTGAGCGACGACCTG  GGCGTTTATCGCAACGAGCGCATCCACAAGGCCGTGAGCGTGAGCCGGC  GGCGCGAGCTCAGCGACCGCGAGCTGATGCACAGCCTGCAAAGGGCCCT  GGCTGGCACGGGCAGCGCGGATAGAGAGGCCGAGTCTACTTTGACGCG  GGCGCTGACCTGCGCTGGGCCCAAGCCGACGCGCCCTGAGGCGACTG  GGGCCGACCTGGGCTGGCGGTGGCACCCGCGCGCTGGCAACGTCG  GCGGCGTGGAGGAATATGACGAGGACGATGAGTACGAGCCAGAGGACGG  CGAGTACTAAGCGGTGATGTTTCTGATCAGATGATGCAAGACGCAACGGAC  CCGGCGGTGCGGGCGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCGCCGCTTAACTCCA  CGGACGACTGGCGCCAGGTCATGGACCGCATCATGTCGCTGACTGCGCGC  AATCCTGACGCGTTCCGGCAGCAGCCGACGGCCAACCGGCTCCTCGCAAT  TCTGGAAGCGGTGGTCCCGGCGCGCGCAAACCCACGCACGAGAAGGTG  CTGGCGATCGTAAACGCGCTGGCCGAAAACAGGGCCATCCGGCCGACG  AGGCCGGCCTGGTCTACGACGCGCTGCTTACGCGCGTGGCTCGTTACAAC  AGCGGCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGGCTGGTGGGGGATGTGCGCG  AGGCCGTGGCGCAGCGTGAAGCGCGCAGCAGCAGGGCAACCTGGGCTC  CATGTTGCACTAAACGCCCTTCTGAGTACACAGCCCGCAACGTCGCCG  GGGACAGGAGGACTACACCAACTTTGTGAGCGCACTGCGGCTAATGGTG  ACTGAGACACCGCAAAGTGAGGTGTACCAGTCTGGGCCAGACTATTTTTTC  CAGACCAGTAGACAAGGCCTGCAGACCGTAAACCTGAGCCAGGCTTTCAA  AACTTGCAGGGGCTGTGGGGGTGCGGGCTCCACAGGCGACCGCGCG  ACCGTGTCTAGCTTGTGACGCCCAACTCGCGCCTGTTGCTGCTAATA  GCGCCCTTACGGACAGTGGCAGCGTGTCCCGGGACACATACCTAGGTCA  CTTGCTGACACTGTACCOCGAGGCCATAGGTGAGGCGCATGTGGACGAGC  ATACTTCCAGGAGATTACAAGTGTACCGCGCGCGCTGGGGCAGGAGGAC  ACGGGCAGCCTGGAGGCAACCCTAAACTACCTGCTGACCAACCGCGGCA  GAAGATCCCCTCGTTGCACAGTTTAAACAGCGAGGAGGACATTTTGGC  CTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTAACCTGATGCGCGACGGGGTAACGC  CCAGCGTGGCGCTGGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTAT  GCCTCAAACCGGCCGTTTATCAACCGCCTAATGGACTACTTGCATCGCGCG  GCCGCCGTGAACCCCGAGTATTTACCAATGCCATCTTGAACCCGCACTGG  CTACCGCCCCCTGGTTTCTACACCGGGGGATTGAGGTGCCCGAGGGTAA  CGATGGATTCTCTGGGACGACATAGACGACAGCGTGTTCCTCCCGCAACC  GCAGACCCTGCTAGAGTTGCAACAGCGCGAGCAGGCAGAGGCGCGCGT  CGAAAGGAAAGCTTCCGCAGGCCAAGCAGCTTGTCCGATCAGGCGCTGC  GGCCCCGCGGTGAGATGCTAGTAGCCCATTTCCAAGCTTGATAGGGTCTCT  TACCAGCACTCGCACCACCCGCCGCGCCTGCTGGGCGAGGAGGATAC  CTAAACAACCTCGCTGCTGCAGCCGAGCGCGAAAAAACCTGCCTCCGGC  ATTTCCCAACAACGGGATAGAGAGCCTAGTGGACAAGATGAGTAGATGGAA  GACGTACGCGCAGGAGCACAGGGACGTGCCAGGCCCGCGCCCGCCACC  CGTCGTCAAAGGCACGACCGTCAGCGGGGTCTGGTGTGGGAGGACGATG  ACTCGGCAGACGACAGCAGCGTCTGGATTTGGGAGGGAGTGGAACCC  GTTTGCACACTTCCGCCAGGCTGGGGAGAATGTTTTAAAAAAGG  CATGATGCAAAATAAAAAACTACCAAGGCCATGGCACCAGCGTGGTT  TCTTGTATCCCTTAGTATGCGGCGCGCGGCGATGTATGAGGAAGGTCTCT  CCTCCCTCCTACGAGAGTGTGGTGAAGCGCGGCCAGTGGCGGCGCGC  TGGGTTCTCCCTTCGATGCTCCCTGGACCCGCCGTTTGTGCTCCGCGG  TACCTGCGGCTACCGGGGGGAGAAACAGCATCCGTTACTCTGAGTTGGC  ACCCCTATTCGACACCACCGTGTGTACCTGGTGGACAACAAGTCAACGGA  TGTGGCATCCCTGAACTACCAGAACGACCACAGCAACTTTCTGACCAGGT</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---

【 0 2 6 9】

【表 1 - 3 6】

		<p>CATTCAAACAATGACTACAGCCCCGGGGGAGGCAAGCACACAGACCATCA  ATCTTGACGACCGGTGCGCACTGGGGCGGGCAGCTGAAAACCATCCTGCAT  ACCAACATGCCAAATGTGAACGAGTTCATGTTTACCAATAAGTTAAGGCGC  GGGTGATGGTGTGCGGCTTGCCCTACTAAGGACAATCAGGTGGAGCTGAAA  TACGAGTGGGTGGAGTTCACGCTGCCCCGAGGGCAACTACTCCGAGACCAT  GACCATAGACCTTATGAAACAACGCGATCGTGGAGCACTACTTGAAAGTGGG  CAGACAGAACGGGGTCTGGAAAGCGACATCGGGGTAAGTTTGACACCC  GCAACTTCAGACTGGGGTTTGACCCCGTCACTGGTCTTGTCATGCCTGGG  GTATATACAAACGAAGCCTTCCATCCAGACATCATTGCTGCCAGGATGC  GGGGTGGACTTACCCACAGCCGCTGAGCAACTTGTGGGCATCCGCAA  GCGGCAACCCTTCCAGGAGGGCTTTAGGATCACTACGATGATCTGGAGG  GTGGTAAACATTCCGCACTGTTGGATGTGGACGCTACCAGGCGAGCTTG  AAAGATGACACCCGAACAGGGCGGGGGTGGCGCAGGCGGCAACGCA  GTGGCAGCGGCGCGGAAGAGAATCCAACGCGGCAGCCGCGGCAATGCA  GCCGGTGGAGGACATGAACGATCATGCCATTGCGCGGCACACCTTTGCCA  CACGGGCTGAGGAGAAGCGCGCTGAGGCCGAAGCAGCGGCCGAAGCTGC  CGCCCCGCTGCGCAACCCGAGGTCGAGAAGCCTCAGAAGAAAACCGGTG  ATCAAACCCCTGACAGAGGACAGCAAGAAACGCAGTTACAACCTAATAAGC  AATGACAGCACCTTACCCAGTACCGCAGCTGGTACCTTGATACAACCTAC  GGCGACCCTCAGACCCGAATCCGCTCATGGACCCTGCTTTGCACCTCTGA  CGTAACTGCGGCTCGGAGCAGGTCTACTGGTCTGTTGCCAGACTGATGC  AAGACCCCGTGACCTTCCGCTCCACGCGCCAGATCAGCAACTTTCCGGTG  GTGGGCGCCGAGCTGTTGCCGTCGACTCCAAGAGCTTCTACAACGACCA  GGCCGTCTACTCCCAACTCATCCGCCAGTTTACCTCTCTGACCCACGTGT  CAATCGCTTTCCCGAGAACCAGATTTTGGCGCGCCCGCCAGCCCCACCA  TCACCACCGTCAGTGAAAACGTTCTGCTCTCACAGATCACGGGACGCTAC  CGCTGCGCAACAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGTGACCATTACTGACGCC  AGACGCCGCACCTGCCCTACGTTTACAAGCCCTGGGCATAGTCTCGCC  GCGCGTCTATCGAGCCGCACTTTTTGAGCAAGCATGTCCATCCTTATATC  GCCAGCAATAACACAGGCTGGGGCTGCGCTTCCAAGCAAGATGTTTG  GCGGGGCAAGAAGCGCTCCGACCAACACCCAGTGCAGCTGCGCGGCA  CTACCGCGCCCTGGGGCGCGCACAACCGCGCCGCACTGGGCGCACC  ACCGTCGATGACGCCATCGACGCGGTGGTGGAGGAGGCGCGCAACTACA  CGCCCACGCGCCACCAGTGTCCACAGTGGACGCGGCCATTAGACCCGTG  GTGCGCGGAGCCCGCGCTATGCTAAAATGAAGAGACGGCGGAGCGCG  TAGCACGTGCGCACCGCGCCGACCCGGCACTGCCGCCAACGCGCGGC  GGCGGCCCTGCTTAAACCGCGCACGTGCGCACCGGCCGACGGGCGGCCATG  CGGGCCGCTCGAAGGCTGGCCGCGGGTATTGTCAGTGTGCCCCCAGGT  CCAGGCGACGAGCGCCGCGCAGCAGCCGCGGCTTATGCTATGAC  TCAGGGTCCGAGGGCAACGTGTATTGGGTGCGGACTCGGTTAGCGGC  CTGCGCGTGCCTGCGCACCCGCCCCCGCGCAACTAGATTGCAAGAAA  AACTACTTAGACTCGTACTGTTGTATGTATCCAGCGGCGGGCGCGCGCAA  CGAAGCTATGTCCAAGCGCAAAATCAAAGAAGAGATGCTCCAGGTATCGC  GCCGGAGATCTATGCCCCCGAAGAAGGAAGAGCAGGATTACAAGCCCC  GAAAGCTAAAGCGGGTCAAAAAGAAAAAGAAAGATGATGATGAACTTG  ACGACGAGGTGGAACCTGCTGCACGCTACCGCGCCCAGGCGACGGGTACA  GTGGAAGGTGCGACGCTAAAACGTGTTTTGCGACCCGGCACCACCGTAG  TCTTACGCCCGGTGAGCGCTCCACCCGCACCTACAAGCGCGTGTATGAT  GAGGTGTACGGCGACGAGGACCTGCTTGAGCAGGCCAACGAGCGCCTCG  GGGAGTTTGCCTACGGAAAGCGGCATAAGGACATGCTGGCGTTGCCGCTG  GACGAGGGCAACCCAACCTAGCCTAAAGCCCCGTAACACTGCAGCAGGT  GCTGCCCGCGCTTGCACCGTCCGAAGAAAAGCGCGGCTAAAGCGCGAGT  CTGGTGAATTGGCACCCACCGTGCAGCTGATGGTACCCAAAGCGCCAGCGA  CTGGAAGATGTCTTGAAAAATGACCGTGGAACTGGGCTGGAGCCCCGA  GGTCCGCGTGCAGGCAATCAAGCAGGTGGCGCCGGGACTGGGCGTGCAG  ACCGTGGACGTTAGATAACCCACTACCAAGTAGCACCAGTATTGCCACCGCC  ACAGAGGGCATGGAGACAAAACGTCCCCGTTGCCCTAGCGGTGGCGG  ATGCCGCGGTGCAGGCGGTGCTGCGGCCGCGTCCAAGACCTCTACGGA  GGTGCAAACGGACCCGTGGATGTTTCGCGTTTACGCCCCCGCGCCCGC</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	--	---

【 0 2 7 0】

【表 1 - 3 7】

	<p>GCGGTTGAGGAAGTACGGCGCCGCCAGCGCGCTACTGCCCGAATATGC  CCTACATCCTTCCATTGCGCCTACCCCGGGCTATCGTGGCTACACCTACCG  CCCCAGAAGACGAGCAACTACCCGACGCCGAACCACCACTGGAACCCGCC  GCCGCCGTCGCCGTCGCCAGCCCGTGCTGGCCCCGATTTCCGTGCGCAG  GGTGGCTCGCGAAGGAGGCAGGACCCTGGTGTGCTGCCAACAGCGCGCTAC  CACCCAGCATCGTTTAAAGCCGGTCTTTGTGGTTCTTGCAGATATGGCC  CTCACCTGCCGCCTCCGTTTCCCGGTGCCGGGATTCCGAGGAAGAATGCA  CCGTAGGAGGGGCATGGCCGGCCACGGCCTGACGGGCGGCATGCGTCTGT  GCGCACACCGGCGGCGGCGCGCTCGCACCGTCCGATGCGCGGCGGT  ATCCTGCCCTCCTTATTCCACTGATCGCCGCGGGCATTGGCGCCGTGCC  CGGAATTGCATCCGTGGCCTTGCAGGCGCAGAGACACTGATTAATAACAAG  TTGCATGTGGAAAAATCAAAATAAAAAGTCTGGACTCTCACGCTCGCTTGGT  CCTGTAACTATTTTGTAGAATGGAAGACATCAACTTTGCTCTCTGCCCCG  CGACACGGCTCGCGCCCGTTCATGGGAAACTGGCAAGATATCGGCACCAG  CAATATGAGCGGTGGCGCCTTCAGCTGGGGCTCGCTGTGGAGCGGCATTA  AAAATTTCCGTTCCACCGTTAAGAACTATGGCAGCAAGCCCTGGAACAGCA  GCACAGGCCAGATGCTGAGGGATAAGTTGAAAGAGCAAAAATTTCAACAAA  AGGTGGTAGATGGCCTGGCCTCTGGCATTAGCGGGGTGGTGGACCTGGC  CAACCAGGCAGTGCAAAATAAGATTAACAGTAAGCTTGATCCCCGCCCTCC  CGTAGAGGAGCCTCCACCGGCCGTGGAGACAGTGTCTCCAGAGGGGCGT  GGCGAAAAGCGTCCGCGCCCGACAGGGAAGAAACTCTGGTGCACGCAAAAT  AGACGAGCCTCCCTCGTACGAGGAGGCACTAAAGCAAGGCCTGCCACCA  CCCGTCCCATCGCGCCCATGGCTACCGGAGTGTGGGCCAGCACACACC  GTAACGCTGGACCTGCCTCCCCCGCCGACACCCAGCAGAAACCTGTGCT  GCCAGGCCCGACCGCGTGTGGTGTAAACCGTCTAGCCGCGCTCCCTGC  GCCGCGCCGCCAGCGTCCGCGATCGTTGCGGCCCGTAGCCAGTGGCAA  CTGGCAAAGCACACTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGGGTGCAATCCCTGA  AGCGCCGACGATGCTTCTGAATAGCTAACGTGTCTGTGTGTATGTAT  GCGTCCATGTCGCCGCCAGAGGAGCTGTGAGCCGCCGCGCGCCCGCTT  TCCAAGATGGCTACCCCTTCGATGATGCCGCAAGTGGTCTTACATGCACATC  TCGGGCCAGGACGCTCGGAGTACCTGAGCCCCGGGCTGGTGCAGTTTG  CCCGCGCCACCGGAGACGTACTTACAGCCTGAATAACAAGTTTAGAAACCCCA  CGGTGGCGCCTACGCACGAGTGACCACAGACCGGTCCCAGCGTTTGACG  CTCGGTTTCATCCCTGTGGACCGTGAGGATACTGCGTACTGTAACAGG  GCGGTTACCCCTAGCTGTGGGTGATAACCGTGTGCTGGACATGGCTTCCA  CGTACTTTGACATCCGCGCGTGTGACAGGGGCCCTACTTTTAAGCCCT  ACTCTGGCACTGCCTACAACGCCCTGGCTCCCAAGGGTGCCCCAAATCCTT  GCGAATGGGATGAAGCTGCTACTGCTTTGAAATAAACCTAGAAGAAGAGG  ACGATGACAACGAAGACGAAGTAGACGAGCAAGCTGAGCAGCAAAAAACT  CAGGTATTTGGGCAGGCGCCTTATTCTGGTATAAATATTACAAAGGAGGGT  ATTCAAATAGGTGTGGAAGGTCAAACACCTAAATATGCCGATAAAACATTT  AACCTGAACCTCAAATAGGAGAATCTCAGTGGTACGAAACTGAAATTAATCA  TGCAGCTGGGAGAGTCTTAAAAAGACTACCCCAATGAAACCATGTTACGG  TTCATATGCAAAACCCACAAATGAAATGGAGGGCAAGGCATTCTTGTA  GCAACAAATGGAAAGCTAGAAAGTCAAGTGGAAATGCAATTTTCTCAACT  ACTGAGGGCAGCCGAGGCAATGGTGATAACTTGACTCCTAAAGTGGTATTG  TACAGTGAAGATGTAGATATAGAAACCCAGACACTCATATTTCTTACATGC  CCACTATTAAGGAAGGTAACCTACGAGAATAATGGGCCAACAACTATGC  CCAACAGGCCTAATTACATTGCTTTTAGGGACAATTTATTGGTCTAATGTAT  TACAACAGCACGGGTAATATGGGTGTTCTGGCGGGCCAAGCATCGCAGTT  GAATGCTGTTGTAGATTTGCAAGACAGAAACACAGAGCTTTCATACCAGCTT  TTGCTTGATTCCATTGGTGATAGAACCAGGTACTTTTCTATGTGGAATCAGG  CTGTTGACAGCTATGATCCAGATGTTAGAATTATTGAAATCATGGAAGTGA  AGATGAACTTCAAATTAAGTCTTCCACTGGGAGGTGTGATTAATACAGAG  ACTCTTACCAAGGTAACAACTAAAACAGGTGAGGAAAATGGATGGGAAAAA  GATGCTACAGAAATTTAGATAAAAAATGAAATAAGAGTTGGAAATAATTTG  CCATGGAAAATCAATCTAAATGCCAACCTGTGGAGAAAATTTCTGTACTCCAA  CATAGCGCTGATTTGCCGACAAGCTAAAGTACAGTCTTCCAACGTAAA  AATTTCTGATAACCCAAACACCTACGACTACATGAACAAGCGAGTGGTGGC</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p> <p>50</p>
--	---	---

【 0 2 7 1】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

	<p>TCCCGGGTTAGTGGACTGCTACATTAACCTTGGAGCACGCTGGTCCCTTGA  CTATATGGACAACGTCAACCCATTTAACCACCACCGCAATGCTGGCCTGCG  CTACCGCTCAATGTTGCTGGGAATGGTCGCTATGTGCCCTTCCACATCCA  GGTGCCTCAGAAGTCTTTGCCATTA AAAACCTCCTTCTCCTGCCGGGCTC  ATACACCTACGAGTGGAACTTCAGGAAGGATGTTAACATGGTTCTGCAGAG  CTCCCTAGGAAATGACCTAAGGGTTGACGGAGCCAGCATTAAAGTTTGATAG  CATTTGCCCTTACGCCACCTTCTTCCCATGGCCACAACACCGCTTCCAC  GCTTGAGGCCATGCTTAGAAACGACACCAACGACCACTCTTTAACGACTA  TCTCTCCGCCGCAACATGCTCTACCCTATACCCGCCAACGCTACCAACGT  GCCCATATCCATCCCCTCCCGCAACTGGGCGGCTTTCGCGGGCTGGGCT  TCACGCGCCTTAAGACTAAGGAAACCCCATCACTGGGCTCGGGCTACGAC  CCTTATTACACCTACTCTGGCTCTATACCCTACCTAGATGGAACCTTTTACC  TCAACCACACCTTTAAGAAGGTGGCCATTACCTTTGACTCTTCTGTGAGCTG  GCCTGGCAATGACCGCCTGCTTACCCCAACGAGTTTGAATTAAGCGCTC  AGTTGACGGGGAGGGTTACAACGTTGCCAGTGAACATGACCAAAGACT  GGTTCCTGGTACAAATGCTAGCTAACTACAACATTGGCTACCAGGGCTTCT  ATATCCAGAGACTACAAGGACCGCATGTACTCCTTCTTTAGAACTTTCCA  GCCCATGAGCCGTCAGGTGGTGGATGATACTAAATAAAGGACTACCAACA  GGTGGGCATCCTACACCAACACAACAACCTCTGGATTTGTTGGCTACCTTGC  CCCCACCATGCGCGAAGGACAGGCCACCTGCTAACTTCCCCTATCCGC  TTATAGGCAAGACCGCAGTTGACAGCATTACCCAGAAAAAGTTTCTTGGC  ATCGCACCTTTGGCGCATCCCATTTCCAGTAACCTTTATGTCATGGGCG  CACTCACAGACCTGGGCCAAAACCTTCTCTACGCCAACTCCGCCACGCG  CTAGACATGACTTTTGAGGTGGATCCCATGGACGAGCCACCTTCTTTAT  GTTTTGTTTGAAGTCTTTGACGTGGTCCGTGTGCACCGCCGACCGCGG  CGTCATCGAAACCGTGTACCTGCGCACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCA  CAACATAAAGAAGCAAGCAACATCAACAACAGCTGCCGCCATGGGCTCCAG  TGAGCAGGAACTGAAAGCCATTGTCAAAGATCTTGGTTGTGGGCCATATTT  TTTGGGCACCTATGACAAGCGCTTCCAGGCTTTGTTTCTCCACACAAGCT  CGCCTGCGCCATAGTCAATACGGCCGGTTCGCGAGACTGGGGCCGACT  GGATGGCCTTTGCCTGGAACCCGCACTCAAAAACATGCTACCTCTTTGAGC  CCTTTGGCTTTTCTGACCAGCGACTCAAGCAGGTTTACCAGTTTGAGTACG  AGTCACTCCTGCGCCGTAGCGCCATTGCTTCTTCCCGGACCGCTGTATAA  CGCTGAAAAAGTCCACCCAAAGCGTACAGGGGCCAACTCGGCCGCTGT  GGACTATTCTGCTGCATGTTTCTCCACGCCCTTTGCCAACTGGCCCAAACT  CCCATGGATCACAACCCACCATGAACCTTATTACCGGGGTACCCAACCTCC  ATGCTCAACAGTCCCCAGGTACAGCCCACCCTGCGTGCGAACAGGAACA  GCTCTACAGCTTCTGGAGCGCCACTCGCCCTACTTCCGCAGCCACAGTG  CGCAGATTAGGAGCGCCACTTCTTTTGTCACTTGAAAAACATGAAAAATA  ATGTA TAGAGACACTTTCAATAAAGGCAAATGCTTTTATTGTACACTCTC  GGGTGATTATTTACCCCCACCCTTGCCGTCTGCGCCGTTTAAAAATCAAAG  GGGTTCTGCCGCGCATCGCTATGCGCCACTGGCAGGGACACGTTGCGATA  CTGGTGTTAGTGCTCCACTTAAACTCAGGCACAACCATCCGCGGCAGCTC  GGTGAAGTTTTCACTCCACAGGCTGCGCACCATCACCAACGCGTTTAGCAG  GTCGGGCGCCGATATCTTGAAGTGCAGTTGGGGCCTCCGCCCTGCGCGC  GCGAGTTGCGATACACAGGTTGCGACTGGAACACTATCAGCGCCGGG  TGGTGCACGCTGGCCAGCAGCTCTTGTGCGGAGATCAGATCCGCGTCCAG  GTCCTCCGCTTGCTCAGGGCGAACGGAGTCAACTTTGGTAGCTGCCTTC  CCAAAAAGGGCGCGTGCCAGGCTTTGAGTTGCACTCGCACCGTAGTGCC  ATCAAAAAGGTGACCGTGCCCGGTCTGGGCGTTAGGATACAGCGCCTGCAT  AAAAGCCTTGATCTGCTTAAAAGCCACCTGAGCCTTTGCGCCTCAGAGAA  GAACATGCCGCAAGACTTGCCGGAACACTGATTGGCCGGACAGGCCGCGT  CGTGCACGCAGCACCTTGCCTCGGTGTTGGAGATCTGCACCACATTTCCG  CCCCACCGTTCTTACGATCTTGGCCTTGTAGACTGCTCCTTCAGCGCG  CGCTGCCGTTTTGCTCGTCAATCCATTTCAATCACGTGCTCCTTATTTA  TCATAATGCTTCCGTGTAGACTTAAAGCTCGCCTTCGATCTCAGCGCAGC  GGTGCAGCCACAACGCGCAGCCCGTGGGCTCGTGATGCTTGTAGGTACCC  TCTGCAAACGACTGCAGGTACGCTGCAGGAATCGCCCCATCATCGTCA  AAGGTCTTGTGCTGGTGAAGTCAAGTCAAGTCAACCCGCGGTGCTCCTCGTT</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	---	---

【 0 2 7 2】

【表 1 - 3 9】

		<p>CAGCCAGGTCTTGCATACGGCCGCCAGAGCTTCCACTTGGTCAGGCAGTA  GTTTGAAGTTGCGCTTTAGATCGTTATCCACGTGGTACTTGTCCATCAGCGC  GCGCGCAGCCTCCATGCCCTTCTCCACGCAGACACGATCGGCACACTCA  GCGGGTTCATCACCGTAATTTCACTTTCCGCTTCGCTGGGCTCTTCTCTC  CTCTTGCCTCCGCATACCACGCGCCACTGGGTCTCTTCAATCAGCCGCC  GCACTGTGCGCTTACCTCCTTTGCCATGCTTGATTAGCACCGGTGGGTTGC  TGAACCCACCATTGTAGCGCCACATCTTCTCTTTCTTCCCTCGCTGCCAC  GATTACCTCTGGTGATGGCGGGCGCTCGGGCTTGGGAGAAGGGCGCTTCT  TTTTCTTCTGGGCGCAATGGCCAAATCCGCCGCCGAGGTAGGATGGCCGC  GGGCTGGGTGTGCGCGGCACCAGCGCTTGTGTATGAGTCTTCTCTGTC  CTCGGACTCGATACGCCGCTCATCCGCTTTTTGGGGGCGCCCGGGGAG  GCGGCGGCACGCGGGACGGGGACGACACGCTCCTCCATGGTTGGGGGAC  GTCGCGCCGCACCGCCTCCGCGCTCGGGGTGGTTTTGCGCTGCTCCTC  TTCCCGACTGGCCATTTCTTCTCCTATAGGCAGAAAAAGATCATGGAGTC  AGTCGAGAAGAAGGACAGCCTAACCGCCCCCTCTGATTCGCCACCACCG  CCTCCACCGATGCCGCCAACGCGCCTACCACCTTCCCGCTCGAGGCAACCC  CCGCTTGAGGAGGAGGAAGTGATTATCGAGCAGGACCCAGTTTTGTAG  CGAAGACGACGAGGACCGCTCAGTACCAACAGAGGATAAAAAAGCAAGACC  AGGACAACGCAGAGGCAACGAGGAACAAGTCGGGCGGGGGGACGAAAG  GCATGGCGACTACCTAGATGTGGGAGACGACGTGCTGTTGAAGCATCTGC  AGCGCCAGTGCGCCATTATCTGCGACGCGTTGCAAGAGCGCAGCGATGTG  CCCCTCGCCATAGCGGATGTCAGCCTTGCCTACGAACGCCACCTATTCTCA  CCGCGCGTACCCCCAAACGCCAAGAAAACGGCACATGCGAGCCCAACCC  GCGCCTCAACTTCTACCCGATTTTGCCTGCCAGAGGTGCTTGCCACCTA  TCACATCTTTTTCCAAAACGCAAGATACCCCTATCCTGCCGTGCCAACCGC  AGCCGAGCGGACAAGCAGCTGGCCTTGGCGCAGGGCGCTGTACACCTG  ATATCGCCTCGCTCAACGAAGTGCCAAAATCTTTGAGGGTCTTGGACCGG  ACGAGAAGCGCGCGGCAACGCTCTGCAACAGGAAAACAGCGAAAATGAA  AGTCACTCTGGAGTGTGGTGGAACTCGAGGGTGACAACGCGCGCCTAGC  CGTACTAAAACGCAGCATCGAGGTCACCCACTTTGCCTACCCGGCACTTAA  CCTACCCCCAAGGTCATGAGCACAGTCATGAGTGAGCTGATCGTGCGCC  GTGCGCAGCCCCTGGAGAGGGATGCAAATTTGCAAGAACAACAGAGGAG  GGCCTACCCGCAGTTGGCGACGAGCAGCTAGCGCGCTGGCTTCAAACGC  GCGAGCCTGCCGACTTGGAGGAGCGACGCAAACTAATGATGGCCCGAGTG  CTCGTTACCGTGGAGCTTGAAGTGCATGCAGCGTTCTTTGCTGACCCGGA  GATGCAGCGCAAGCTAGAGGAAACATTGCACTACACCTTTGACAGGGCTA  CGTACGCCAGGCTGCAAGATCTCAACGTGGAGCTCTGCAACCTGGTCT  CCTACCTTGGATTTTGCACGAAAACCGCCTTGGGCAAAACGTGCTTCAAT  CCACGCTCAAGGGCGAGGCGCGCCGCGACTACGTCGCCGACTGCGTTTA  CTTATTTCTATGCTACACCTGGCAGACGGCCATGGGCGTTTTGCGACAGTG  CTTGGAGGAGTGAACCTCAAGGAGCTGCAGAACTGCTAAAGCAAACTT  GAAGGACCTATGGACGGCCTTCAACGAGCGCTCCGTGGCCGCGCACCTG  GCGGACATCATTTTCCCGAACGCTGCTTAAAACCTGCAACAGGGTCTG  CCAGACTTACCAGTCAAAGCATGTTGCAAGAACTTTAGGAACCTTATCCTAG  AGCGCTCAGGAATCTTCCCAGCAGCTGCTGTGCACTTCTAGCGACTTTG  TGCCCATTAAGTACCGCGAATGCCCTCCGCCGCTTTGGGGCCACTGCTAC  CTTCTGCAGCTAGCCAACCTACCTTGCCTACCACTCTGACATAATGGAAGAC  GTGAGCGGTGACGGTCTACTGGAGTGTCACTGTGCTGCAACCTATGCAC  CCCGCACCGCTCCCTGGTTTGAATTCGCAGCTGCTTAAACGAAAGTCAAAT  TATCGGTACCTTTGAGCTGCAGGGTCCCTCGCCTGACGAAAAGTCCGCGG  CTCCGGGGTTGAACTCACTCCGGGGCTGTGGACGTCCGGCTTACCTTCGC  AAATTTGTACCTGAGGACTACCACGCCACGAGATTAGGTTCTACGAAGAC  CAATCCCGCCCGCCAAATGCGGAGCTTACCGCCTGCGTCAATACCCAGGG  CCACATCTTGGCCAATTGCAAGCCATCAACAAAGCCCGCCAAGAGTTTCT  GCTACGAAAGGGACGGGGGTTTACTTGGACCCCGAGTCCGGCGAGGAG  CTCAACCAATCCCCCGCCGCGCAGCCCTATCAGCAGCAGCCGCGGG  CCCTTGCTTCCCAGGATGGCACCCAAAAAGAGCTGCAGCTGCCCGCGC  ACCCACGGACGAGGAGGAATACTGGGACAGTCAGGCAGAGGAGGTTTTGG  ACGAGGAGGAGGAGGACATGATGGAAGACTGGGAGAGCCTAGACGAGGA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---	---

【 0 2 7 3 】

【表 1 - 40】

		<p>AGCTTCCGAGGTGCAAGAGGTGTCAGACGAAACACCGTCACCCTCGGTG  CATTCCCCTCGCCGGCGCCCCAGAAATCGGCAACCGGTTCCAGCATGGCT  ACAACCTCCGCTCCTCAGGCGCCGCGGCACTGCCCGTTCCGCCGACCCAA  CCGTAGATGGGACACCACTGGAACCAAGGCGGGTAAGTCCAAGCAGCCGC  CGCCGTTAGCCCAAGAGCAACAACAGCGCCAAGGCTACCGCTCATGGCGC  GGGCACAAGAACGCCATAGTTGCTTGTGCAAGACTGTGGGGGCAACAT  CTCCTTCGCCCGCGCTTTCTTCTTACCATCACGGCGTGGCCTTCCCCCG  TAACATCCTGCATTACTACCGTCATCTTACAGCCATACTGCACCGGCGG  CAGCGGCAGCGGCAGCAACAGCAGCGGCCACACAGAAGCAAAGGCGACC  GGATAGCAAGACTCTGACAAAGCCCAAGAAATCCACAGCGGCGGCAGCAG  CAGGAGGAGGAGCGCTGCGTCTGGCGCCCAACGAACCGTATCGACCCG  CGAGCTTAGAAACAGGATTTTTCCACTCTGTATGCTATATTTCAACAGAGC  AGGGGCCAAGAACAAGAGCTGAAAATAAAAAACAGTCTCTGCGATCCCTC  ACCCGCAGCTGCCTGTATCACAAAAGCGAAGATCAGCTTCGGCGCAGCT  GGAAGACGCGGAGGCTCTTTCAGTAAATACTGCGCGTGACTCTTAAGGA  CTAGTTTCGCGCCCTTTCTCAAATTAAGCGCGAAAACACTACGTCATCTCCAG  CGGCCACACCCGGCGCCAGCACCTGTGTCAGCGCCATTATGAGCAAGGA  AATCCCACGCCCTACATGTGGAGTTACCAGCCACAATGGGACTTGCGBG  TGGAGCTGCCAAGACTACTCAACCCGAATAAACTACATGAGCGCGGGAC  CCCACATGATATCCCGGGTCAACGGAAATCCGCGCCCAACCGAAACCGAAT  CTTTGGAACAGCGGCTATTACCACCACACCTCGTAATAACCTTAATCCC  CGTAGTTGGCCCGCTGCCCTGGTGTACCAGGAAAGTCCCGCTCCCACCAC  TGTGGTACTTCCCAGAGACGCCAGGCCGAAGTTCAGATGACTAACTCAG  GGGCGCAGCTTGCGGGCGGCTTTCGTACAGGGTGCGGTCCGCCGGGCA  GGGTATAACTCACCTGACATCAGAGGGCGAGGTATTCAGCTCAACGACGA  GTCGGTGAGCTCCTCGCTTGGTCTCCGTCCGACGGGACATTTAGACTCG  GCGGCGCCGGCGCTCTTCAATCACGCTCGTCAGGCAATCCTAACTCTG  CAGACCTCGTCTCTGAGCCGCGCTCTGGAGGCATTGGAATCTGCAATTT  ATTGAGGAGTTTGTGCCATCGGTCTACTTTAACCCCTTCTCGGGACCTCCC  GGCCACTATCCGGATCAATTTATTCTAACTTTGACGCGGTAAGGACTCG  GCGGATGGCTACGACTGAATGTTAAGTGGAGAGGCAGAGCAACTGCGCT  GAAACACCTGGTCCACTGTCGCCGCCACAAGTGCTTTGCCCGGACTCCG  GTGAGTTTGTACTTTGAATTGCCCGAGGATCATATCGAGGGCCCGGGC  ACGGCGTCCGGCTTACCGCCAGGGAGAGCTTGCCTGAGCCTGATTTCGG  GAGTTTACCCAGCGCCCTGCTAGTTGAGCGGGACAGGGACCTGTGT  TCTCACTGTGATTTGCAACTGTCCTAACCCCTGGATTACATCAAGATCTTTGT  TGCCATCTCTGTGCTGAGTATAATAAATACAGAAATTAATAATACTGGGGC  TCCTATCGCCATCCTGTAACGCCACCGTCTTACCCGCCCAAGCAAACCA  AGGCGAACCTTACCTGGTACTTTAACATCTCTCCCTCTGTGATTTACAACA  GTTTCAACCCAGACGGAGTGAGTCTACGAGAGAACCTCTCCGAGCTCAGCT  ACTCCATCAGAAAAACACCACCCTCCTTACCTGCCGGGAACGTACGACCT  AGGGATAACAGGGTAATAAGCAATTGACTCTATGTGGGATATGCTCCAGCG  CTACAACCTTGAAGTCAGGCTTCTGGATGTCAGCATCTGACTTTGGCCAG  CACCTGTCCCGCGGATTTGTTCCAGTCCAACACTACAGCGACCCACCTAACA  GAGATGACCAACACAACCAACCGCGCCGCCGCTACCGGACTTACATCTAC  CACAAATACACCCCAAGTTTCTGCCTTTGTCAATAACTGGGATAACTTGGGC  ATGTGGTGGTTCCATAGCGCTTATGTTTGTATGCCCTTATTATTATGTGGC  TCATCTGCTGCCTAAAGCGCAAACGCGCCCGACCACCATATAGTCCCA  TCATTGTGCTACACCCAAACAATGATGGAATCCATAGATTGGACGGACTGA  AACACATGTTCTTTCTTACAGTATGATTAATGAGACATGATTCCTCGAG  TTTTTATTAATGACCCTTGTGCGCTTTTTTGTGCGTGCTCCACATTGGCT  GCGGTTTCTCACATCGAAGTAGACTGCATTCCAGCCTTACAGTCTATTTGC  TTTACGGATTTGTACCCCTCACGCTCATCTGCAGCCTCATCACTGTGGTCAT  CGCCTTATCCAGTGCATTGACTGGGTCTGTGTGCGCTTTGCATATCTCAG  ACACCATCCCCAGTACAGGGACAGGACTATAGCTGAGCTTCTTAGAATTCT  TTAATTATGAAATTAATGACTTTTCTGCTGATTAATTTGCACCCTATCTGC  GTTTTGTTCCCGACCTCCAAGCCTCAAAGACATATATCATGCAGATTCACT  CGTATATGGAATATTCCAAGTTGCTACAATGAAAAAGCGATCTTTCCGAAG  CCTGGTTATATGCAATCATCTCTGTTATGGTGTCTGCAGTACCATCTTAGC</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---	---

【 0 2 7 4 】

10

20

30

40

【表 1 - 4 1】

		<p>CCTAGCTATATATCCCTACCTTGACATTGGCTGGAAACGAATAGATGCCATG  AACCACCCAACCTTCCCGCGCCCGCTATGCTTCCAAGTTCGCAACAAAGTTGTT  GCCGGCGGCTTTGTCCAGCCAATCAGCCTCGCCCCACTTCTCCACCC  CACTGAAATCAGCTACTTTAATCTAACAGGAGGAGATGACTGACACCCTAG  ATCTAGAAATGGACGGAATTATTACAGAGCAGCGCCTGCTAGAAAGACGCA  GGGCAGCGGCCGAGCAACAGCGCATGAATCAAGAGCTCCAAGACATGGTT  AACTTGCACCAGTGCAAAAGGGGTATCTTTTGTCTGGTAAAGCAGGCCAAA  GTCACCTACGACAGTAATACCACCGGACACCGCCTTAGCTACAAGTTGCCA  ACCAAGCGTCAGAAATTGGTGGTCATGGTGGGAGAAAAGCCCATTACCATA  ACTCAGCACTCGGTAGAAACCGAAGGCTGCATTCACTCACCTTGTCAAGGA  CCTGAGGATCTCTGCACCCTTATTAAGACCCTGTGCGGTCTCAAAGATCTT  ATTCCCTTTAACTAATAAAAAAAAAAATAATAAAGCATCACTTACTTAAATCAG  TTAGCAAATTTCTGTCCAGTTTATTACAGCAGCACCTCCTTGCCTCCTCCCA  GCTCTGGTATTGCAGCTTCTCCTGGCTGCAAACCTTCTCCACAATCTAAAT  GGAATGTCAGTTTCTCCTGTTCCTGTCCATCCGCACCCACTATCTTCATGT  TGTTGCAGATGAAGCGCGCAAGACCGTCTGAAGATACCTTCAACCCCGTGT  ATCCATATGACACGGAAACCGTCTCCAACCTGTGCCTTTTCTTACTCCTCC  CTTTGTATCCCCAATGGGTTTCAAGAGAGTCCCCCTGGGGTACTCTCTTT  GCGCCTATCCGAACCTCTAGTTACCTCCAATGGCATGCTTGCAGCTCAAAT  GGGCAACGGCCTCTCTTGACGAGGCCGGCAACCTTACCTCCAAAATG  TAACCACTGTGAGCCACCTCTCAAAAAAACCAAGTCAAACATAAACCTGG  AAATATCTGCACCCCTCACAGTTACCTCAGAAGCCCTAACTGTGGCTGCCG  CCGCACCTCTAATGGTCCGGGCAACACACTCACCATGCAATCACAGGCC  CCGCTAACCGTGCACGACTCCAACTTAGCATTGCCACCCAAGGACCCCTC  ACAGTGTGAGAAGGAAAGCTAGCCCTGCAAACATCAGGCCCCCTCACCAC  CACCAGATAGCAGTACCCTTACTATCACTGCCTCACCCCTCTAACTACTGC  CACTGGTAGCTTGGGCATTGACTTGAAGAGGCCATTTATACAAAAATGG  AAAACCTAGGACTAAAGTACGGGGCTCCTTTGCATGTAAACAGACGACCTAAA  CACTTTGACCGTAGCAACTGGTCCAGGTGTGACTATTAATAACTTCCCTTG  CAAATAAAGTTACTGGAGCCTTGGGTTTTGATTCAACAAGCAATATGCAAC  TTAATGTAGCAGGAGGACTAAGGATTGATTCTCAAAACAGACGCCTTATACT  TGATGTTAGTTATCCGTTTGTATGCTCAAAACCAACTAAATCTAAGACTAGGA  CAGGGCCCTCTTTTTATAAACTCAGCCACAACCTTGGATATTAATAACA  AAGCCCTTACTTGTTTACAGCTTCAAACAATTCCAAAAGCTTGGAGTTAA  CCTAAGCATGCAAGGGGTTGATGTTTACGCTACAGCCATAGCCATTAA  TGCAGGAGATGGGCTTGAATTTGGTTACCTAATGCACCAAAACACAAATCC  CCTCAAAACAAAAATTTGGCCATGGCCTAGAATTTGATTCAACAAGGCTATG  GTTCTAAACTAGGAACTGGCCTTAGTTTTGACAGCACAGGTGCCATTACA  GTAGGAAACAAAAATAATGATAAGCTAACCTATGGACAGGTCCAAAACCA  GAAGCCAACTGCATAATTGAATACGGGAAACAAAACCCAGATAGCAAACTA  ACTTTAATCCTTGTAAAAATGGAGGAATTTGTTAATGGATATGTAACGCTAAT  GGGAGCCTCAGACTACGTTAACACCTTATTTAAAAACAAAAATGTCTCCATT  AATGTAGAACTACTTTGATGCCACTGGTGCATATATTACCAGACTCATCTT  CTCTTAAAAACAGATCTAGAATAAAATACAAGCAAACCGCTGACTTTAGTGC  AAGAGGTTTTATGCCAAGTACTACAGCGTATCCATTTGTCCTTCCATAATGCG  GGAACACATAATGAAAATATATTTTTGGTCAATGCTACTACAAAGCAAGCG  ATGGTGCCCTTTTTCCGTTGGAAGTACTGTTATGCTTAATAAACGCCTGCC  AGATAGTCGCACATCCTATGTTATGACTTTTTTATGGTCCTTGAATGCTGGT  CTAGCTCCAGAACTACTCAGGCAACCTCATAACCTCCCCATTTACCTTTT  CCTATATTAGAGAAGATGACTAATAAACTCTAAAGAATCGTTTGTGTTATGTT  TCAACGTGTTTATTTTCAATTGCAGAAAATTTCAAGTCATTTTTCAATCAGT  AGTATAGCCCCACCACCATAGCTTATACAGATCACCGTACCTTAATCAAA  CTCACAGAACCTAGTATTCAACCTGCCACCTCCCTCCCAACACACAGAGT  ACACAGTCCTTTCTCCCCGGCTGGCCTTAAAAAGCATCATATCATGGGTAA  CAGACATATTCTTAGGTGTATATTCCACACGGTTTCTGTGCGAGCCAAACG  CTCATCAGTGATATTAATAAACTCCCCGGGCAGCTCACTTAAGTTTCATGTCG  CTGTCCAGCTGCTGAGCCACAGGCTGCTGTCCAACCTTGCAGTTTCTTAAACG  GGCGGCGAAGGAGAAGTCCACGCCTACATGGGGGTAGAGTCATAATCGTG  CATCAGGATAGGGCGGTGTGCTGCAGCAGCGCGCAATAAACTGCTGCC</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p> <p>40</p>
--	--	--	---

【 0 2 7 5】

【表 1 - 4 2】

		<p>GCCGCCGCTCCGTCCTGCAGGAATAACAACATGGCAGTGGTCTCCTCAGCG  ATGATTCGCACCCGCCGACGATAAGGCCCTTGTCTCCGGGCACAGCA  GCGCACCCCTGATCTCACTTAAATCAGCACAGTAAGTGCAGCACAGCACCA  AATATTGTTCAAATCCCACAGTGAAGGCGCTGTATCCAAAGCTCATGGC  GGGGACCACAGAACCCACGTGGCCATCATACCACAAGCGCAGGTAGATTA  AGTGGCGACCCCTCATAAACACGCTGGACATAAACATTACCTCTTTGGCA  TGTTGTAATTCACCACCTCCCGGTACCATATAAACCTCTGATTAACATGGC  GCCATCCACCACCATCCTAAACCAGCTGGCCAAAACCTGCCCGCCGGCTA  TACACTGCAGGGAACCGGGACTGGAACAATGACAGTGGAGAGCCCAGGAC  TCGTAACCATGGATCATCATGCTCGTCATGATATCAATGTTGGCACAACACA  GGCACAGTGCATACACTTCCTCAGGATTACAAGCTCCTCCCGCTTAGAA  CCATATCCCAGGGAACAACCCATTCCCTGAATCAGCGTAAATCCCACACTGC  AGGGAAGACCTCGCACGTAAGTACGTTGTGCATTGTCAAAGTGTACATT  CGGGCAGCAGCGGATGATCCTCCAGTATGGTAGCGCGGGTTTCTGTCTCA  AAAGGAGGTAGACGATCCCTACTGTACGGAGTGCGCCGAGACAACCGGATA  TCGTGTTGGTCTAGTGTGTCATGCCAAATGGAACGCGGACGTAGCTAATT  TCTGAAGCAAACCAGGTGCGGGCGTGACAAACAGATCTGCGTCTCCGG  TCTCGCCGCTTAGATCGCTCTGTGTAGTAGTTGTAGTATATCCACTCTCTCA  AAGCATCCAGGCGCCCCCTGGCTTCGGGTTCTATGTAAACTCCTTCATGCG  CCGCTGCCCTGATAACATCCACCACCGCAGAATAAGCCACACCAGCCAA  CCTACACATTCGTTCTGCGAGTACACACGCGGAGGAGCGGGAAGAGCTGG  AAGAACCATGTTTTTTTTTTTATTCCAAAAGATTATCCAAAACCTCAAATGA  AGATCTATTAAGTGAACGCGCTCCCTCCGGTGGCGTGGTCAAACCTTACA  GCCAAAGAACAGATAATGGCATTGTAAGATGTTGCACAATGGCTTCAA  GGCAAACCGCCCTCACGTCCAAGTGGACGTAAGGCTAAACCTTCAGGG  TGAATCTCCTCTATAAACATCCAGCACCTTCAACCATGCCCAAATAATTCT  CATCTCGCCACCTTCTCAATATATCTTAAGCAAATCCCGAATATTAAGTCC  GGCCATTGTAATAATCTGCTCCAGAGCGCCCTCCACCTTCAGCCTCAAGCA  CGAATCATGATTGCAAAAATTCAGGTTCCCTCACAGACCTGTATAAGATTCA  AAAGCGGAACATTAACAAAAATACCGCGATCCCGTAGGTCCTTCGCAGGG  CCAGCTGAACATAATCGTGCAGGTCTGCACGGACCAGCGCGGCCACTTCC  CCGCCAGGAACCTTGACAAAAGAACCACACTGATTATGACACGCATACTC  GGAGCTATGCTAACAGCGTAGCCCCGATGAAGCTTTGTTGCATGGGCG  GCGATATAAAATGCAAGGTGCTGCTCAAAAAATCAGGCAAAGCCTCGCGCA  AAAAAGAAAGCACATCGTAGTGCATGCTCATGCAGATAAAGGCAAGTAAGCT  CCGGAACCACCACAGAAAAAGACACCATTTTTCTCAAACATGTCTGCGG  GTTTCTGCATAAACACAAAATAAAATAACAAAAAACATTTAAACATTAGAAG  CCTGTCTTACAACAGGAAAAACAACCCTTATAAGCATAAGACGGACTACGG  CCATGCCGGCGTGACCGTAAAAAACTGGTCACCGTGATTAATAAGCACCA  CCGACAGCTCCTCGGTGATGTCGGGAGTCATAATGTAAGACTCGGTAAACA  CATCAGGTTGATTCATCGGTGAGTGTAAAAAGCGACCGAAATAGCCCGGG  GGAATACATACCCGCGAGGCGTAGAGACAACATTACAGCCCCCATAGGAGG  TATAACAAAATTAAGGAGAGAAAAACACATAAACACCTGAAAAACCTCC  TGCTTAGGCAAAATAGCACCTCCCGCTCCAGAACAACATACAGCGCTTCA  CAGCGGCAGCCTAACAGTCAGCCTTACCAGTAAAAAAGAAAAACCTATTA  AAAACACCCTCGACACGGCACCAGCTCAATCAGTCACAGTGTAAAAAAGG  GCCAAGTGCAGAGCGAGTATATAGGACTAAAAAATGACGTAACGGTTAA  AGTCCACAAAAACACCCAGAAAAACCGCACGCGAACCTACGCCCAGAAAC  GAAAGCCAAAAACCCACAACCTTCTCAAATCGTCACTTCCGTTTTCCACG  TTACGTAACCTCCATTTAAGAAAACATAATCCCAACACATACAAGTTAC  TCCGCCCTAAACCTACGTACCCCGCCCCGTTCCACGCCCCGCGCCACG  TCACAACTCCACCCCTCATTATCATATTGGCTTCAATCCAAAATAAGGTA  TATTATTGATGATGTTAAT</p>	
56	HER2(A3)- CD28TM,ICD- CD3Z CAR	<p>MTRAMDWIWRILFLVGAATGAHSEVQLVQSGTEVKKPGASVRVSCKSSGYTF  TSYIHWVRQAPGGGLEWMAIINPNGDNTNYAQRFGQGRVTMTRDTSTSTVYM  ELRSLRSDDTAVYFCAREIASYSYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSSG  GGGSQAVVLQEPSLSVSPGGTVLTCGLSSGSVSTGHYASWYQTPGQAPR  TLFYNTNTRSSGVPDRFSGSIVGNKAALTITGAQADDESYYCVLYVGDGIWVF  GGGTLTVLEPKSCDKHTCPTRFWLWVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKR</p>	

10

20

30

40



【図2】フローサイトメトリーによって決定された、示されたHER2-CARコンストラクトで形質導入したT細胞におけるHER2-CAR、CCR7、CD45ROおよびPD-1の発現を示すグラフである。

【図3】フローサイトメトリーによって決定された抗HER2クローンE4CARコンストラクトでの形質導入後の、CD4およびCD8T細胞におけるHER2-CAR、CCR7、CD45RO、PD-1、LAG-3およびTIM-3の発現を示すグラフである。

【図4A】図4Aは、インビトロにおける、 $^{51}\text{Cr}$ 放出アッセイによって決定された、MDA細胞の細胞致死（細胞表面でHER2を発現しない；陰性対照）、MDA-HER2細胞（細胞表面でHER2を発現する；陽性対照）、抗HER2クローンC5によるFaduおよびSCC47細胞、E4およびF1のCAR-T細胞（または非形質導入（NT）細胞）を示す棒グラフである。

10

【図4B】図4Bは、フローサイトメトリーによって決定された、MDA細胞ではなくMDA-HER2細胞、FaduおよびSCC47細胞でのHER2の発現を示すグラフを示す。

【図5】インビトロにおける、ffLuc活性アッセイによって決定された、抗HER2クローンC5、E4およびF1のCAR-T細胞（または非形質導入（NT）細胞）による、ホタルルシフェラーゼ（ffLuc）を発現するように遺伝子改変されたFaduおよびSCC47細胞の細胞致死を示す棒グラフである。データは平均 $\pm$ SD（ $n=4$ ）として提示される。 $*P<0.001$ 。

【図6】図6は、ICOSTAT腫瘍溶解性アデノウイルスコンストラクトの例の配列の概略図を示す。

20

【図7A】MTS生存率アッセイによって決定された、示された濃度のウイルス粒子（Vp）で感染させた後の、A549細胞（図7Aおよび7F）、Fadu細胞（図7B）、SCC47細胞（図7C）、WI-38細胞（図7D）およびARPE-19細胞（図7E）を致死させるICOSTAT腫瘍溶解性アデノウイルスの能力を示すグラフである。対照条件としてヘルパー依存性アデノウイルス（HDA d）が含まれる。

【図7B】図7Aの説明と同じ。

【図7C】図7Aの説明と同じ。

【図7D】図7Aの説明と同じ。

【図7E】図7Aの説明と同じ。

【図7F】図7Aの説明と同じ。

30

【図8A】定量リアルタイムPCRによるコピー数分析によって決定された、複製し、ヘルパー依存性アデノウイルス（HDA d）の複製のためのヘルパーとして作用するICOSTAT腫瘍溶解性アデノウイルスの能力を示す棒グラフである。「Onc5/3AdicoSTAT」と命名されたウイルスがICOSTATである。「+HD」は、ICOSTATとHDA dとの重感染を示す。

【図8B】図8Aの説明と同じ。

【図9A】細胞培養培地中、 $10\text{ ng/ml}$ のIFNの存在または非存在下におけるFadu細胞（図9A）におけるICOSTAT腫瘍溶解性アデノウイルスの複製を示すグラフである。

40

【図9B】細胞培養培地中、 $10\text{ ng/ml}$ のIFNの存在または非存在下におけるSCC47細胞（図9B）におけるICOSTAT腫瘍溶解性アデノウイルスの複製を示すグラフである。

【図10A】図10Aは、HDA d IL-12\_\_TK\_\_PDL1コンストラクトの概略図である。

【図10B】図10Bは、示されたヘルパー依存性アデノウイルス（HDA d）コンストラクトでトランスフェクトされた細胞によるIL-12p70の生産を示す棒グラフである。

【図10C】図10Cは、HDA dコンストラクトでトランスフェクトされた細胞による抗PD-L1ミニボディの生産を示すウェスタンブロットの写真である。

50

【図10D】図10Dは、HDA dコンストラクトでトランスフェクトされた細胞によるHSVチミジンキナーゼ生産を実証するウェルの写真である。

【図11】GFPをコードするプラスミド(pGFP; 陰性対照)、上記のTanoueらに記載されている抗PD-L1ミニボディをコードするプラスミド(pPDL1ミニTanoue)またはHDA d IL-12\_\_TK\_\_PD-L1によってコードされた抗PD-L1ミニボディをコードするプラスミド(pPDL1ミニ)でトランスフェクトされたA549細胞の連続希釈した細胞培養培地を使用した、組換えヒトPD-L1に対するPD-L1ミニボディ結合活性のELISA分析を示すグラフである。連続希釈した抗ヒトPD-L1抗体を陽性対照として使用した(PDL1 IgG)。

【図12A】Onc5/2E1 24腫瘍溶解性アデノウイルスコンストラクトの例の配列(図12A)の概略図である。 10

【図12B】Onc5/2E1 24腫瘍溶解性アデノウイルスコンストラクトをコードするプラスミドの配列(図12B)の概略図である。

【図13A】MTS生存率アッセイによって決定された、示された濃度のウイルス粒子(Vp)で感染させた後の、Fadu細胞(図13A)、SCC47細胞(図13B)、WI-38細胞(図13C)およびARPE-19細胞(図13D)を致死させるOnc5/3Ad2E1A腫瘍溶解性アデノウイルスの能力を示すグラフである。対照条件としてヘルパー依存性アデノウイルス(HDA d)が含まれる。

【図13B】図13Aの説明と同じ。

【図13C】図13Aの説明と同じ。 20

【図13D】図13Aの説明と同じ。

【図14】インビトロで、示されたCARコンストラクトで形質導入してからの示された日数細胞培養した後のHER2特異的CAR T細胞の数を示すグラフである。

【図15A】図15A~Cは、頭頸部扁平上皮癌の正位のFadu細胞由来モデルにおける養子移入したルシフェラーゼを発現するT細胞の抗がん活性のインビボ分析の結果を示す画像およびグラフである。図15Aと図15Bは、細胞の輸注後の示された日における、マウス中の、ルシフェラーゼを発現する非形質導入T細胞(NT)、およびC5、F1またはA3HER2特異的CARを発現するルシフェラーゼを発現するT細胞を発現する細胞の数および配置を示す。図15Cは、細胞の輸注後の示された日における、異なる処置グループ中の生存する対象のパーセンテージを示す。マウスにT細胞が投与されなかった陰性対照条件は(-)とも示される。 30

【図15B】図15Aの説明と同じ。

【図15C】図15Aの説明と同じ。

【図16A】図16A~Cは、インビボでのNSGマウスにおける養子移入したT細胞の分析の結果を示す画像およびグラフである。図16Aは、細胞の輸注後の示された日における、マウス中の、ルシフェラーゼを発現する非形質導入T細胞(NT)、およびC5、F1またはA3HER2特異的CARを発現するルシフェラーゼを発現するT細胞を発現する細胞の数および配置を示す。

【図16B】図16Bは、細胞の輸注後の示された日における、異なるグループのマウスごとの腹側表面の総流束(1秒当たりの光子;p/秒)に関する測定を示す。 40

【図16C】図16Cは、0日目の体重のパーセンテージとして表される、細胞の輸注後の示された日における、異なる処置グループ中のマウスの体重を示す。

【図17A】図17A~Cは、インビボにおけるCA d t r i oと養子移入したT細胞との組合せの抗がん活性の分析のための実験で使用されるF1HER2特異的CAR T細胞のフローサイトメトリーによる特徴付けの結果を示す散布図およびヒストグラムである。図17Aは、F1.CAR-T集団中のCD4+T細胞およびCD8+T細胞のパーセンテージを示す。

【図17B】図17Bは、細胞表面でHER2 CARを発現する細胞のパーセンテージを示す。

【図17C】図17Cは、CCR7および/またはCD45ROを発現するF1.CAR 50

- T集団中の細胞のパーセンテージを示す。

【図18A】図18A~Dは、頭頸部扁平上皮癌の正位のFaDu細胞由来モデルにおけるCActrioと養子移入したT細胞との組合せの抗がん活性のインビボにおける分析の結果を示す画像およびグラフである。図18Aは、細胞の輸注後の示された日における、マウス中の、ルシフェラーゼを発現する非形質導入T細胞(NT)、およびF1HER2特異的CARを発現するルシフェラーゼを発現するT細胞を発現する細胞の数および配置を示す右上の図(Y軸は、総流束として標識される)は、「CAR T細胞注射後の日数」である。下の2つの図は、「CActrioの注射後の日数」である。

【図18B】図18Bは、CActrioの投与後の示された日における、異なるグループのマウスごとの腹側表面の総流束(1秒当たりの光子;p/秒)に関する測定を示す。

10

【図18C】図18Cは、0日目の体重のパーセンテージとして表される、CActrioの投与後の示された日における異なる処置グループ中のマウスの体重を示す。

【図18D】図18Dは、CActrio投与後の示された日における異なる処置グループ中の生存する対象のパーセンテージを示す。またマウスにCActrioまたはT細胞を投与しなかった陰性対照条件も(-)と示した。

【図19A】図19A~Cは、頭頸部扁平上皮癌の正位のFaDu細胞由来モデルにおける、異なる比率のOnc5/3Ad2E1 24:HDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1および養子移入したHER2特異的CAR T細胞の組合せの抗がん活性のインビボにおける分析の結果を示す画像およびグラフである。図19Aは、CActrioの投与後の示された日における、マウス中のルシフェラーゼを発現するFaDu細胞の数および配置を示す。

20

【図19B】図19Bは、CActrioの投与後の示された日における、異なるグループのマウスごとの腹側表面の総流束(1秒当たりの光子;p/秒)に関する測定を示す。

【図19C】図19Cは、0日目の体重のパーセンテージとして表される、CActrioの投与後の示された日における異なる処置グループ中のマウスの体重を示す。

【図20A】図20A~Dは、頭頸部扁平上皮癌の異所性FaDu細胞由来モデルにおけるOnc5/3Ad2E1 24およびHDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1およびガンシクロビル(GCV)の組合せのインビボにおける分析の結果を示す棒グラフおよびグラフである。図20Aと20Bは、GCV処置有りまたは無しで、感染後22日にOnc5/3Ad2E1 24およびHDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1(CActrio)の組合せを投与したマウスの腫瘍におけるOnc5/3Ad2E1 24(図20A)およびHDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1(図20B)のGAPDHで正規化したコピー数を示す。

30

【図20B】図20Aと図20Bは、GCV処置有りまたは無しで、感染後22日にOnc5/3Ad2E1 24およびHDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1(CActrio)の組合せを投与したマウスの腫瘍におけるOnc5/3Ad2E1 24(図20A)およびHDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1(図20B)のGAPDHで正規化したコピー数を示す。

【図20C】図20Cは、GCV処置有りまたは無しで、CActrio注射後の示された日にOnc5/3Ad2E1 24およびHDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1(CActrio)の組合せを投与したマウスのmm<sup>3</sup>での腫瘍体積を示す。

40

【図20D】図20Dは、GCV処置有りまたは無しで、CActrio注射後の示された日に得られた血液サンプルのELISA分析によって検出されたIL-12レベルを示す。

【図21A】図21A~Cは、ガンシクロビル(GCV)の存在または非存在下で培養した、異なるHDAdウイルスで感染させたがん細胞株における導入遺伝子発現の分析の結果を示す棒グラフおよび画像である。図21Aは、ELISAによって決定された細胞培養上清中のIL-12のレベルを示す。

【図21B】図21Bは、ウェスタンブロットによって細胞培養上清中で検出された抗PD-L1ミニボディを示す。

50

【図 2 1 C】図 2 1 C は、実験の最後におけるクリスタルバイオレット染色によって生存可能な細胞を示す。

【図 2 2 A】図 2 2 A と図 2 2 B は、実施例 9 の実験で使用されたアデノウイルス特異的 T 細胞 ( A d V S T ) のフローサイトメトリーによる特徴付けの結果を示す散布図である。図 2 2 A は、A d V S T 集団中の C D 4 + T 細胞および C D 8 + T 細胞のパーセンテージを示す。

【図 2 2 B】図 2 2 B は、C C R 7 および / または C D 4 5 R O を発現する A d V S T 集団中の細胞のパーセンテージを示す。

【図 2 3 A】図 2 3 A ~ C は、実施例 9 の実験で使用された F 1 . C A R で形質導入した A d V S T のフローサイトメトリーによる特徴付けの結果を示す散布図およびヒストグラムである。図 2 3 A は、形質導入された集団中の C D 4 + T 細胞および C D 8 + T 細胞のパーセンテージを示す。

【図 2 3 B】図 2 3 B は、細胞表面で H E R 2 C A R を発現する細胞のパーセンテージを示す。

【図 2 3 C】図 2 3 C は、C C R 7 および / または C D 4 5 R O を発現する F 1 . C A R - A d V S T 集団中の細胞のパーセンテージを示す。

【図 2 4 A】図 2 4 A ~ D は、アデノウイルス特異的 T 細胞 ( A d V S T )、F 1 . C A R で形質導入した A d V S T、F 1 . C A R で形質導入した A d V S T と O n c 5 / 3 A d 2 E 1 2 4 との組合せ、および F 1 . C A R で形質導入した A d V S T と O n c 5 / 3 A d 2 E 1 2 4 + H D A d I L - 1 2 \_\_ T K \_\_ P D - L 1 ( 「 C A d t r i o 」 ) との組合せの抗がん活性のインビボにおける分析の結果を示す画像およびグラフである。図 2 4 A は、C A d t r i o の投与後の示された日における、マウス中のルシフェラーゼを発現する F a D u 細胞の数および配置を示す。

【図 2 4 B】図 2 4 B は、C A d t r i o の投与後の示された日における、異なるグループのマウスごとの腹側表面の総流束 ( 1 秒当たりの光子 ; p / 秒 ) に関する測定を示す。図 2 4 B に関して、\* P < 0 . 0 4、\*\* P < 0 . 0 7、\*\*\* P < 0 . 0 2。

【図 2 4 C】図 2 4 C は、0 日目の体重のパーセンテージとして表される、C A d t r i o の投与後の示された日における異なる処置グループ中のマウスの体重を示す。図 2 4 C に関して、\* P < 0 . 0 1、\*\* P < 0 . 0 4、\*\*\* P < 0 . 0 2。

【図 2 4 D】図 2 4 D は、C A d t r i o の投与後の示された日における異なる処置グループ中の生存する対象のパーセンテージを示す。図 2 4 D に関して、\* P = 0 . 0 3、\*\* P = 0 . 0 2。

【発明を実施するための形態】

【0 2 8 3】

番号付けした開示の記述

以下の番号付けした段落 ( パラグラフ ) は、本発明の開示の特定の形態および実施態様を記載する：

1 . ( i ) 腫瘍溶解性ウイルス ; ( i i ) 免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルス ; および ( i i i ) がん細胞抗原に特異的なキメラ抗原受容体 ( C A R ) を含む少なくとも 1 つの細胞を対象に投与することを含む、がんを処置する方法。

【0 2 8 4】

2 . 前記腫瘍溶解性ウイルスが、腫瘍溶解性アデノウイルス ( O n c A d ) である、パラグラフ 1 に記載の方法。

3 . 前記腫瘍溶解性ウイルスが、アデノウイルス 5 ( A d 5 ) に由来するパラグラフ 1 またはパラグラフ 2 に記載の方法。

【0 2 8 5】

4 . 前記腫瘍溶解性ウイルスが、A d 5 によってコードされた E 1 A タンパク質と比較して低下した R b タンパク質への結合を呈示する E 1 A タンパク質をコードする、パラグラフ 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【0 2 8 6】

10

20

30

40

50

5. 前記腫瘍溶解性ウイルスが、アミノ酸配列 L T C H E A C F (配列番号 52) が欠失した E 1 A タンパク質をコードする、パラグラフ 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

6. 前記腫瘍溶解性ウイルスが、アミノ酸配列の配列番号 34 を含むか、またはそれからなる E 1 A タンパク質をコードする、パラグラフ 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【0287】

7. 前記腫瘍溶解性ウイルスが、1つまたはそれより多くの転写因子のための1つまたはそれより多くの結合部位を有する核酸を含む、パラグラフ 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【0288】

8. 前記腫瘍溶解性ウイルスが、S T A T 1 のための1つまたはそれより多くの結合部位を有する核酸を含む、パラグラフ 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

9. 免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスが、ヘルパー依存性アデノウイルス (H D A d) である、パラグラフ 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【0289】

10. 前記免疫調節因子が、エフェクター免疫応答のアゴニストまたは免疫調節応答のアンタゴニストから選択される、パラグラフ 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

11. 免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスが、I L - 12 および / またはアンタゴニスト抗 P D - L 1 抗体をコードする核酸を含む、パラグラフ 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【0290】

20

12. 免疫調節因子をコードする核酸を含むウイルスが、チミジンキナーゼをコードする核酸を含む、パラグラフ 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

13. 前記がん細胞抗原に特異的な C A R を含む少なくとも1つの細胞が、T細胞である、パラグラフ 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【0291】

14. 前記 C A R が、H E R 2 への特異的な結合が可能な抗原結合ドメインを含む、パラグラフ 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

15. パラグラフ 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法であって、前記 C A R が、

L C - C R D 1 : 配列番号 10 ;

L C - C R D 2 : 配列番号 11 ;

L C - C R D 3 : 配列番号 12 を含む V L ドメイン ;

および

H C - C R D 1 : 配列番号 13 ;

H C - C R D 2 : 配列番号 14 ;

H C - C R D 3 : 配列番号 15 を含む V H ドメイン ;

または

L C - C R D 1 : 配列番号 18 ;

L C - C R D 2 : 配列番号 19 ;

L C - C R D 3 : 配列番号 20 を含む V L ドメイン ;

および

H C - C R D 1 : 配列番号 21 ;

H C - C R D 2 : 配列番号 22 ;

H C - C R D 3 : 配列番号 23 を含む V H ドメイン ;

または

L C - C R D 1 : 配列番号 26 ;

L C - C R D 2 : 配列番号 27 ;

L C - C R D 3 : 配列番号 28 を含む V L ドメイン ;

および

H C - C R D 1 : 配列番号 29 ;

H C - C R D 2 : 配列番号 30 ;

30

40

50

H C - C R D 3 : 配列番号 3 1 を含む V H ドメイン  
を含む抗原結合ドメインを含む、方法。

【 0 2 9 2 】

1 6 . パラグラフ 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法であって、前記 C A R が、  
配列番号 1 6 に少なくとも 7 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、または  
それからなるもしくはそれから本質的になる V L、および配列番号 1 7 に少なくとも 7 5  
% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本  
質的になる V H ;

または

配列番号 2 4 に少なくとも 7 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、または  
それからなるもしくはそれから本質的になる V L、および配列番号 2 5 に少なくとも 7 5  
% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本  
質的になる V H ;

または

配列番号 3 2 に少なくとも 7 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、または  
それからなるもしくはそれから本質的になる V L、および配列番号 3 3 に少なくとも 7 5  
% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本  
質的になる V H

を含む抗原結合ドメインを含む、方法。

【 0 2 9 3 】

1 7 . パラグラフ 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法であって、前記方法が、加えて、  
( a ) 対象から少なくとも 1 つの細胞を単離すること ;  
( b ) がん細胞抗原に特異的な C A R、またはがん細胞抗原に特異的な C A R をコード  
する核酸を発現するかまたは含むように、少なくとも 1 つの細胞を改変すること、  
( c ) 任意選択で、改変された少なくとも 1 つの細胞を拡大すること、および ;  
( d ) 改変された少なくとも 1 つの細胞を対象に投与すること  
を含む、パラグラフ 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 2 9 4 】

1 8 . 前記がんが、頭頸部がん、上咽頭癌 ( N P C )、子宮頸癌 ( C C )、中咽頭癌 ( O P C )、胃癌 ( G C )、肝細胞癌 ( H C C ) および肺がんから選択される、方法。

1 9 . アミノ酸配列の配列番号 3 4 を含むか、またはそれからなる E 1 A タンパク質を  
コードする腫瘍溶解性アデノウイルス ( O n c A d )。

【 0 2 9 5 】

2 0 . S T A T 1 のための 1 つまたはそれより多くの結合部位を有する核酸を含む腫瘍  
溶解性アデノウイルス ( O n c A d )。

2 1 . 配列番号 5 1 またはコドン縮重の結果としての等価な配列に少なくとも 6 0 % の  
配列同一性を有する核酸配列を含む、パラグラフ 2 0 に記載の O n c A d。

【 0 2 9 6 】

2 2 . I L - 1 2 および / またはアンタゴニスト抗 P D - L 1 抗体をコードする核酸を  
含むヘルパー依存性アデノウイルス ( H D A d )。

2 3 . 前記 H D A d が、加えて、チミジンキナーゼをコードする核酸を含む、パラグラ  
フ 2 2 に記載の H D A d。

【 0 2 9 7 】

2 4 . キメラ抗原受容体 ( C A R ) であって、  
L C - C R D 1 : 配列番号 1 0 ;  
L C - C R D 2 : 配列番号 1 1 ;  
L C - C R D 3 : 配列番号 1 2 を含む V L ドメイン ;

および

H C - C R D 1 : 配列番号 1 3 ;

H C - C R D 2 : 配列番号 1 4 ;

10

20

30

40

50

H C - C R D 3 : 配列番号 1 5 を含む V H ドメイン ;  
 または

L C - C R D 1 : 配列番号 1 8 ;

L C - C R D 2 : 配列番号 1 9 ;

L C - C R D 3 : 配列番号 2 0 を含む V L ドメイン ;

および

H C - C R D 1 : 配列番号 2 1 ;

H C - C R D 2 : 配列番号 2 2 ;

H C - C R D 3 : 配列番号 2 3 を含む V H ドメイン ;

または

L C - C R D 1 : 配列番号 2 6 ;

L C - C R D 2 : 配列番号 2 7 ;

L C - C R D 3 : 配列番号 2 8 を含む V L ドメイン ;

および

H C - C R D 1 : 配列番号 2 9 ;

H C - C R D 2 : 配列番号 3 0 ;

H C - C R D 3 : 配列番号 3 1 を含む V H ドメイン

を含む抗原結合ドメインを含むキメラ抗原受容体 ( C A R ) 。

【 0 2 9 8 】

2 5 . 前記 C A R が、

配列番号 1 6 に少なくとも 7 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる V L 、および配列番号 1 7 に少なくとも 7 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる V H ;

または

配列番号 2 4 に少なくとも 7 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる V L 、および配列番号 2 5 に少なくとも 7 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる V H ;

または

配列番号 3 2 に少なくとも 7 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる V L 、および配列番号 3 3 に少なくとも 7 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるもしくはそれから本質的になる V H  
 を含む抗原結合ドメインを含む、パラグラフ 2 4 に記載の C A R 。

【 0 2 9 9 】

2 6 . パラグラフ 1 9 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス ( O n c A d ) 、パラグラフ 2 2 またはパラグラフ 2 3 に記載のヘルパー依存性アデノウイルス ( H D A d ) 、またはパラグラフ 2 4 またはパラグラフ 2 5 に記載のキメラ抗原受容体 ( C A R ) をコードする核酸であって、任意選択で単離されたまたは人工の核酸である、上記核酸。

【 0 3 0 0 】

2 7 . パラグラフ 1 9 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス ( O n c A d ) 、パラグラフ 2 2 またはパラグラフ 2 3 に記載のヘルパー依存性アデノウイルス ( H D A d ) 、パラグラフ 2 4 またはパラグラフ 2 5 に記載のキメラ抗原受容体 ( C A R ) 、またはパラグラフ 2 6 に記載の核酸を含む細胞であって、任意選択で、細胞は人工であり、天然に見出されない、上記 O n c A d 、 H D A d 、 C A R または細胞。

【 0 3 0 1 】

2 8 . パラグラフ 1 9 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス ( O n c A d ) 、パラグラフ 2 2 またはパラグラフ 2 3 に記載のヘルパー依存性アデノウイルス ( H D A d ) 、パラグラフ 2 4 またはパラグラフ 2 5 に記載のキメラ抗原受容体 ( C A R ) 、パラグラフ 2 6 に記載の核酸、またはパラグラフ 2 7 に記載の細胞、および医薬的に

10

20

30

40

50

許容される担体、希釈剤、賦形剤またはアジュバントを含む医薬組成物。

【0302】

29. パラグラフ19～21のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス（OncAd）、パラグラフ22またはパラグラフ23に記載のヘルパー依存性アデノウイルス（HDAd）、パラグラフ24またはパラグラフ25に記載のキメラ抗原受容体（CAR）、パラグラフ26に記載の核酸、パラグラフ27に記載の細胞またはパラグラフ28に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、がんを処置する方法。

【0303】

30. がんを処置する方法で使用するための、パラグラフ19～21のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス（OncAd）、パラグラフ22またはパラグラフ23に記載のヘルパー依存性アデノウイルス（HDAd）、パラグラフ24またはパラグラフ25に記載のキメラ抗原受容体（CAR）、パラグラフ26に記載の核酸、パラグラフ27に記載の細胞またはパラグラフ28に記載の医薬組成物。

10

【0304】

31. がんを処置するための医薬品の製造における、パラグラフ19～21のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス（OncAd）、パラグラフ22またはパラグラフ23に記載のヘルパー依存性アデノウイルス（HDAd）、パラグラフ24またはパラグラフ25に記載のキメラ抗原受容体（CAR）、パラグラフ26に記載の核酸、パラグラフ27に記載の細胞またはパラグラフ28に記載の医薬組成物の使用。

【0305】

32. 前記がんが、頭頸部がん、上咽頭癌（NPC）、子宮頸癌（CC）、中咽頭癌（OPC）、胃癌（GC）、肝細胞癌（HCC）および肺がんから選択される、パラグラフ29～31のいずれか一項に記載の方法、使用または使用。

20

【0306】

33. 予め決定された量の、パラグラフ19～21のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス（OncAd）、パラグラフ22またはパラグラフ23に記載のヘルパー依存性アデノウイルス（HDAd）、パラグラフ24またはパラグラフ25に記載のキメラ抗原受容体（CAR）、パラグラフ26に記載の核酸、パラグラフ27に記載の細胞またはパラグラフ28に記載の医薬組成物を含むパーツのキット。

【実施例】

30

【0307】

以下の実施例において、発明者らは、新規のHER-2特異的CARおよびCAR-T細胞、腫瘍溶解性アデノウイルスおよびヘルパー依存性アデノウイルスの生成上の機能的な特徴付けを説明する。

【0308】

実施例1：HER2特異的CAR-T細胞

1.1 HER2特異的CARコンストラクトおよびCAR-T細胞の生成

HER2結合CARコンストラクトを調製した。簡単に言えば、抗HER2抗体クローンC5、E4、F1またはA3のためのscFv（すなわちリンカー配列によって一体化したVLドメインおよびVHドメイン）をコードするDNAを、5'シグナルペプチド（SP）、ならびにCD28膜貫通（TM）および細胞内ドメイン配列を3'CD3細胞内ドメイン配列と共に含むCARコンストラクト骨格にクローニングした。図1Aに、3つのHER2結合CARコンストラクトを模式的に示す。

40

【0309】

HER2特異的CAR-T細胞を、図1Bで図表的に示したように生成した。簡単に言えば、フィコール密度勾配遠心分離によって、ヒトPBMCを血液サンプルから単離した。IL-2の存在下における抗CD3（OKT3）/抗CD28での刺激によって細胞を処理して、T細胞の活性化と増殖を促進し、細胞をHER2CARコンストラクトをコードするレトロウイルスで形質導入した。100IU/mLの組換えヒトIL-2の存在下で培養することによりT細胞を拡大し、形質導入から6日後にこれを凍結した。HER

50

2 特異的 CAR コンストラクトで形質導入した T 細胞をインビトロで培養することによって直ちに拡大した（例えば図 14 を参照）。

#### 【0310】

T 細胞を融解し、100 IU/mL の組換えヒト IL-2 の存在下で 5 日間拡大し、インビトロ/インピボでの実験および表現型分析のために使用した。

#### 1.2 HER2 特異的 CAR - T 細胞の特徴付け

##### 1.2.1 表面マーカーおよび HER2 CAR の発現

抗 HER2 抗体クローン E4 の scFv をコードする HER2 CAR コンストラクトで形質導入した T 細胞を、異なる細胞表面分子の発現に関してフローサイトメトリーによって特徴付けた。拡大した HER2 特異的 CAR T 細胞を、蛍光標識したモノクローナル抗体で 4 で 30 分間染色した。生細胞/死細胞の識別を、染色に 7AAD (BD フェアミンジェン (BD Pharmingen)) を含めることによって達成した。染色された細胞を、Gallos フローサイトメーターおよび Kaluza ソフトウェア (BD バイオサイエンス (BD Bioscience)) を製造元の説明書に従って使用して分析した。

10

#### 【0311】

図 2 および 3 に結果を示す。形質導入された細胞において、HER2-CAR の強い表面発現が検出された (図 2)。

図 3 は、HER2 (E4) - CAR で形質導入した T 細胞の特徴付けの結果を示す。CD3+ 細胞、CD4+ 細胞および CD8+ 細胞を発現する HER2 (E4) - CAR は、非形質導入細胞と比較して、PD-1、LAG-3 および TIM-3 の発現が増加し、CCR7 の発現レベルが低下したことを示した (図 3)。

20

#### 【0312】

##### 1.2.2 細胞致死活性

細胞致死アッセイにおいて、インビトロで HER2 を発現するがん細胞を致死させる能力に関して、HER2-CAR-T 細胞を分析した。

#### 【0313】

第 1 の実験で、HER2 陰性 MDA 細胞株の細胞 (陰性対照)、HER2 を安定して発現する MDA 細胞 (MDA-HER2; 陽性対照)、咽頭扁平上皮癌細胞株 FaDu または頭頸部扁平上皮癌細胞株 SCC47 細胞をクロム-51 ( $^{51}\text{Cr}$ ) で標識し、非形質導入 T 細胞 (NT) または示された CAR を発現する HER2-CAR-T 細胞と、20 : 1 のエフェクター : 標的細胞の比率で 4 時間共培養した。遠心分離の後、液体シンチレーションカウンターを使用して細胞培養培地中の  $^{51}\text{Cr}$  レベルを計数した。図 4A に結果を示す。HER2-CAR-T 細胞は、HER2 を発現するがん細胞を致死させることが示された。この実験を 10 : 1 のエフェクター : 標的細胞の比率を使用して実行したところ、類似の結果が得られた。

30

#### 【0314】

MDA-HER2、FaDu および SCC47 における HER2 の発現を、フローサイトメトリーによって確認した。簡単に言えば、蛍光標識したモノクローナル抗 HER2 抗体またはアイソタイプ対照抗体で、細胞を 4 で 30 分間染色した。生細胞/死細胞の識別を、染色に 7AAD (BD フェアミンジェン) を含めることによって達成した。染色された細胞を、Gallos フローサイトメーターおよび Kaluza ソフトウェア (BD バイオサイエンス) を製造元の説明書に従って使用して分析した。図 4B に結果を示す。MDA 細胞は HER2 を発現しないが、MDA-HER2、FaDu および SCC47 は HER2 を発現することが確認された。

40

#### 【0315】

別の実験において、ホタルルシフェラーゼ (ffLuc) を発現するように遺伝子改変された FaDu および SCC47 細胞を 24 - ウェルプレートのウェルにシーディングし、HER2 (C5) - CAR-T 細胞、HER2 (E4) - CAR-T 細胞、または HER2 (F1) - CAR-T 細胞と、1 : 5 のエフェクター : 標的細胞の比率で 3 日間共培養し、プレートリーダー (ライフテクノロジーズ (Life Technologies)) を使用して f

50

f L u c 活性を測定した。図 5 に結果を示す。H E R 2 - C A R - T 細胞は、f f L u c 活性（相対発光量、R L U）の低減によって証明されたように、H E R 2 を発現するがん細胞を致死させることが示された。1 : 2 0 のエフェクター : 標的細胞の比率を使用して実験を実行したところ、類似の結果が得られた。

【 0 3 1 6 】

#### 実施例 2 : O n c A d コンストラクト

##### 2 . 1 O n c A d コンストラクトの生成

組換え D N A 技術を使用して、腫瘍溶解性アデノウイルスをコードする新規のコンストラクトを調製する。特定の実施態様において、O n c A d は、公知のウイルスの改変で生産される。例えば、アデノウイルス 5 由来の E 1 A タンパク質をコードする領域、例えば R b タンパク質との結合に関与する配列 L T C H E A C F（配列番号 5 2）が欠失したものは、同様に配列 L T C H E A C F（配列番号 5 2）が欠失したアデノウイルス 2 由来の E 1 A タンパク質をコードする配列で置き換えられる。

10

【 0 3 1 7 】

図 6 に示される I C O S T A T を、例えば Rojas ら、2010 Mol Ther 18 1960 ~ 1971 で開示された I C O V I R 1 5 から生産した。簡単に言えば、転写因子 E 2 F のための結合部位の 8 つのコピーをコードする I C O V I R 1 5 の領域を、転写因子 S T A T 1 のための結合部位の 8 つのタンデムコピーをコードする領域で置き換えた。配列番号 5 1 に I C O S T A T の配列を示す。

【 0 3 1 8 】

20

組換え D N A 技術を使用することによって、配列番号 5 5 に示され、図 1 2 で模式的に表された O n c 5 / 3 A d 2 E 1 2 4（本明細書では、「O n c 5 / 2 E 1 2 4」とも称される）も調製した。O n c 5 / 3 A d 2 E 1 2 4 は、例えば Fueyo ら、2000 Onco gene 19 : 2 ~ 12（その全体が参照により組み入れられる；O n c 5 2 4 は、Fueyo らでは「2 4」とも称される）で開示された O n c 5 2 4 と類似の構造を有するが、O n c 5 / 3 A d 2 E 1 2 4 は、配列 L T C H E A C F（配列番号 5 2）が欠失したアデノウイルスタイプ 5（A d 5）由来の E 1 A タンパク質ではなく、配列 L T C H E A C F（配列番号 5 2）が欠失したアデノウイルスタイプ 2（A d 2）由来の E 1 A タンパク質をコードするという点で異なる。

【 0 3 1 9 】

30

##### 2 . 2 細胞致死活性

選択された腫瘍溶解性アデノウイルスまたは実施例 2 . 1 で生成した I C O S T A T のがん細胞を致死させる能力は、例えば M T S アッセイによって分析することができる。簡単に言えば、ヒト肺癌基底上皮腺癌細胞株 A 5 4 9 細胞、F a D u 細胞、S C C 4 7 細胞、または非がん性 W I - 3 8 ヒト肺線維芽細胞または A R P E - 1 9 ヒト網膜色素上皮細胞の細胞を 9 6 - ウェルプレートのウェルにシーディングし、異なる量のヘルパー依存性、非複製アデノウイルス（H D A d ; 陰性対照として）、選択された腫瘍溶解性アデノウイルス（例えば実施例 2 . 1 に記載される O n c 5 / 3 A d 2 E 1 2 4）、または上記の実施例 2 . 1 に記載される I C O S T A T で感染させた。

【 0 3 2 0 】

40

細胞は、例えば 4 日間培養してもよく、次いで各ウェルに M T S 試薬（プロメガ（Pro mega））を添加して、細胞を 3 7 ° で 2 時間インキュベートしてもよい。生細胞は、プレートリーダーを用いて吸光度を 4 9 0 n m で測定することによって分析することができる。読み取り値は、各タイプの未処理細胞に対する読み取り値（すなわち未処理細胞 = 1 0 0 % の細胞生存率）を使用して正規化してもよく、細胞を含まないウェルが 0 % とみなされることになる。

【 0 3 2 1 】

特定の実施態様において、選択された腫瘍溶解性ウイルスは、用量依存性の方式でがん細胞を致死させることができる。選択された腫瘍溶解性ウイルスはまた、具体的な実施態様において、がん性細胞のウイルスによる致死のレベルと比較して、それより低いレベル

50

の非がん性細胞、例えばW I - 3 8 やA R P E - 1 9 細胞の細胞致死も示す。

【 0 3 2 2 】

図 7 A ~ 7 F は、I C O S T A T は、用量依存性の方式でがん細胞（すなわち A 5 4 9 、 F a D u および S C C 4 7 細胞）を致死させることができることを示し（図 7 A ~ 7 C および 7 F ）、がん性細胞の致死のレベルと比較して、それより低いレベルの非がん性細胞 W I - 3 8 および A R P E - 1 9 細胞の細胞致死を示す（図 7 D および 7 E ）。

【 0 3 2 3 】

図 1 3 A ~ 1 3 D は、O n c 5 / 3 A d 2 E 1 2 4 は、用量依存性の方式でがん細胞（すなわち F a D u および S C C 4 7 細胞）を致死させることができることを示し（図 1 3 A および 1 3 B ）、がん性細胞の致死のレベルと比較して、それより低いレベルの非がん性の W I - 3 8 および A R P E - 1 9 細胞の細胞致死を示す（図 1 3 C および 1 3 D ）。

【 0 3 2 4 】

2 . 3 ヘルパー依存性アデノウイルス（H D A d）を助ける能力

選択された腫瘍溶解性アデノウイルスまたは実施例 2 . 1 で生成した I C O S T A T の、ヘルパー依存性アデノウイルス（H D A d）の複製を補助する能力は、がん細胞を O n c o A d と H D A d とで共感染させ、ウイルスコピー数を決定することによって分析することができる。簡単に言えば、F a D u または S C C 4 7 細胞を 2 4 - ウェルプレートで平板培養し、H D A d 細胞単独で、または O n c A d + H D A d で（1 : 1 0 の O n c A d : H D A d の比率で）、H D A d 細胞 1 個当たり 1 0 個のウイルス粒子で感染させた。細胞を感染後 4 8 時間で回収し、DNA を抽出し、バイオ・ラッド i Q 5 リアルタイム P C R 検出システム（バイオ・ラッド（Bio-Rad））、およびアプライドバイオシステムズ（Applied Biosystems）S Y B R グリーン P C R マスターミックス（ライフ・テクノロジー）を使用した定量リアルタイム P C R（9 5 で 1 0 分、次いで 9 5 で 1 0 秒、6 0 で 1 5 秒、および 7 2 で 3 0 秒を 4 5 サイクル）によって、H D A d および O n c . A d ベクターコピーの両方を分析する。G A P D H に関して検出されたコピー数を使用してコピー数を正規化する。

【 0 3 2 5 】

特定の実施態様において、選択された腫瘍溶解性ウイルスは、それ自身と H D A d を十分に複製することができる。

図 8 A および 8 B は、I C O S T A T（図では「O n c 5 / 3 A d i c o S T A T」と命名）が、それ自身（図 8 A）と H D A d（図 8 B）を複製できることが見出されたことを示す。

【 0 3 2 6 】

2 . 4 がん細胞における I C O S T A T 複製への I F N の作用

I C O S T A T O n c A d 複製への I F N 処置の作用を分析した。簡単に言えば、F a D u および S C C 4 7 細胞を 2 4 - ウェルプレートで平板培養し、1 0 v p / 細胞の選択された腫瘍溶解性ウイルスまたは i c o S T A T で細胞を感染させ、感染後 3 時間、細胞培養培地を、1 0 n g / m L の組換え I F N 含有または非含有の培地で感染後 3 時間で交換し、細胞培養培地を、ここでも感染後 2 4 および 4 8 時間で、1 0 n g / m L の組換え I F N を含有 / 非含有の新鮮な培地で交換する。感染後 3、2 4、4 8 および 7 2 時間で細胞を回収し、DNA を細胞から抽出し、ウイルスコピー数を定量リアルタイム P C R によって分析し、G A P D H に関して検出されたコピー数を使用して正規化する。

【 0 3 2 7 】

図 9 A および 9 B は、I C O S T A T が、I F N の存在または非存在下で F a D u 細胞および S C C 4 7 細胞中で複製することができたことを示す。

実施例 3：ヘルパー依存性 A d（H D A d）コンストラクト

3 . 1 H D A d コンストラクトおよび生産

ヘルパー依存性アデノウイルスをコードする新規のコンストラクトを、組換え DNA 技術を使用して調製した。図 1 0 A に、H D A d I L - 1 2 \_\_ T K \_\_ P D - L 1 と命名された得られたコンストラクトのコード配列を模式的に示す。H D A d I L - 1 2 \_\_ T K \_\_ P D

- L 1 は、( i ) ヒト I L - 1 2 p 7 0 ( アルファおよびベータ鎖をコードする配列 )、( i i ) H A タグを含む H S V - 1 チミジンキナーゼ、および ( i i i ) 抗 P D - L 1 ミニボディ ( 抗 P D - L 1 クローン H 1 2 \_ g 1 の C D R を含み、例えば W O 2 0 1 6 1 1 1 6 4 5 A 1 に記載されている ) のための発現カセットをコードする配列を含有する。3 つのコード配列はそれぞれそれら自身のポリ A シグナル配列を有する。

【 0 3 2 8 】

C M V プロモーターによって駆動する E G F P 導入遺伝子を含有する H D A d H D 2 8 E 4 E G F P コンストラクト ( H D A d e G F P ) を、Farzad ら、Oncolytics 2014 1 : 14008 に記載されたようにして生産した。

【 0 3 2 9 】

H D A d 「 H D I L 1 2 \_ P D L 1 」 は、ヒト I L - 1 2 p 7 0 タンパク質および Y W 2 4 3 . 5 5 . S 7 0 由来の抗 P D - L 1 ミニボディ ( アテゾリズマブ ) をコードする配列を含有する。このコンストラクトの抗 P D - L 1 ミニボディは、ヒト I g G 1 のヒンジ、C H 2 および C H 3 領域ならびに C 末端 H A タグと融合した Y W 2 4 3 . 5 5 . S 7 0 の s c F v からなる ( 例えば Tanoue ら、Cancer Res. ( 2017 ) 77 ( 8 ) : 2040 ~ 2051 に記載される通り )。

【 0 3 3 0 】

3 . 2 コードされたタンパク質の発現

プラスミド H D A d ベクターでトランスフェクトされたがん細胞、および培地サンプルを収集して、トランスフェクトされた細胞の細胞培養培地中の I L - 1 2 p 7 0 および抗 P D - L 1 ミニボディレベルをトランスフェクション後 4 8 時間で分析した。

【 0 3 3 1 】

培地中の I L - 1 2 p 7 0 レベルを、B D サイトカインマルチプレックスビーズアレイシステム ( B D バイオサイエンス ) を製造元の説明書に従って使用して測定した。図 1 0 B に結果を示す。H D A d I L - 1 2 \_ T K \_ P D - L 1 コンストラクトでトランスフェクトされた細胞は、H D I L - 1 2 \_ P D - L 1 コンストラクトでトランスフェクトされた細胞より高いレベルの I L - 1 2 p 7 0 を生産することが見出された。

【 0 3 3 2 】

細胞培養培地への抗 P D - L 1 ミニボディの分泌を、抗 H A 抗体 ( H A タグを有するミニボディを検出するため ) を使用したウェスタンブロット分析によって検出した。図 1 0 C は、H D A d I L - 1 2 \_ T K \_ P D - L 1 コンストラクトでトランスフェクトされた細胞が、細胞培養培地に抗 P D - L 1 ミニボディを分泌したことを示す。

【 0 3 3 3 】

別の実験において、異なるコンストラクトでトランスフェクトされた細胞の細胞培養培地を、トランスフェクション後 8 時間で、1 0 n g / m l ガンシクロビル ( G C V ) を含有する培地で交換した。次いで細胞培養培地を、2 4 時間ごとに 1 0 n g / m l を含有する培地で交換し、7 日後、ウェルをクリスタルバイオレット溶液で染色して、生存可能な細胞を明らかにした。

【 0 3 3 4 】

図 1 0 D に示した結果によれば、H D A d I L - 1 2 \_ T K \_ P D - L 1 コンストラクトでトランスフェクトされた細胞はチミジンキナーゼを発現することが確認される。

さらなる実験で、A 5 4 9、F a D u または S C C 4 7 細胞 ( 条件 1 つ当たり n = 4 ウェル ) を、インビトロで H D A d I L - 1 2 \_ T K \_ P D - L 1、H D A d \_ P D - L 1 ( 例えば Tanoue ら、上記を参照 )、または e G F P をコードする対照 H D A d ( Farzad ら、上記を参照 ) に感染させた。細胞は、ガンシクロビルの非存在下で 4 8 時間培養するか、または感染後 8 時間で培地を交換し、その後 2 4 時間ごとに 1 0 n g / m l ガンシクロビルを含有する培地で交換するかのいずれかとした。

【 0 3 3 5 】

細胞培養上清への I L - 1 2 の分泌を E L I S A によって分析し、抗 P D - L 1 ミニボディの分泌を抗 H A 抗体 ( 抗 P D - L 1 ミニボディは、C 末端 H A タグを含む ) を使用し

10

20

30

40

50

たウェスタンブロットによって分析した。実験の最後に、ウェルをクリスタルバイオレット溶液で染色して、生存可能な細胞を明らかにした。

【0336】

図21A～21Cに結果を示す。分析された異なるがん細胞株におけるHDAdによってコードされた導入遺伝子の発現が確認された。

### 3.3 PD-L1に結合する抗PD-L1ミニボディの確認

HDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1によってコードされた抗PD-L1ミニボディのPD-L1に結合する能力をELISAによって分析した。

【0337】

簡単に言えば、Immulon 2高結合96-ウェルプレート(VWR)を、500 ng/ウェルの組換えヒトPD-L1(BioVision)でコーティングした。プレートを3%のBSAを含有するPBS-Tでブロッキングした後、GFPをコードするプラスミド(pGFP;陰性対照)、上記のTanoueらに記載されている抗PD-L1ミニボディをコードするプラスミド(pPDL1ミニTanoue)またはHDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1によってコードされた抗PD-L1ミニボディをコードするプラスミド(pPDL1ミニ)でトランスフェクトされたA549細胞の連続希釈した細胞培養培地を添加し、4で24時間インキュベートした。10μg/ウェルから始めて連続希釈した抗ヒトPD-L1抗体(BioLegend)を陽性対照として使用した(PDL1 IgG)。プレートをPBS-Tで洗浄した後、HRP標識抗ヒトIgG(PD-L1ミニおよびPD-L1ミニTanoueの場合)またはHRP標識抗マウスIgG(バイオ・ラッド;PD-L1 IgGおよびIso IgGの場合)を、検出のために添加し、室温で1時間インキュベートした。次いでプレートを展開し、テカン(Tecan)リーダー(テカン(TECAN))を使用して吸光度を450nmで測定した。

【0338】

図11に結果を示す。抗PD-L1抗体クローンH12のCDRを含む抗PD-L1ミニボディは、用量依存性の様式でヒトPD-L1に結合することが見出され、これは、上記のTanoueらで記載された抗PD-L1ミニボディによる結合の結合活性と比較して同等の(またはそれより大きい)結合活性であった。

【0339】

### 実施例4：インビボにおけるがん処置の分析

マウス異種移植片腫瘍モデルで、インビボで、(1)選択された腫瘍溶解性ウイルス+HDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1+HER2-CAR-Tおよび(2)ICOSTAT+HDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1+HER2-CAR-Tの組合せでの処置の抗がん作用を実証する。

【0340】

第1の実験において、PBS中 $1 \times 10^6$ 個のFadu細胞をNSG雄マウスの皮下に注射する。12日後、 $1 \times 10^8$ 個のウイルス粒子(1)腫瘍溶解性ウイルスおよびHDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1または(2)ICOSTAT+HDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1を、1:20の比率のOncAd:HDAdで腫瘍内注射する。

【0341】

第2の実験において、 $0.5 \times 10^6$ 個のFadu細胞をNSG雄マウスの正位に注射する。6日後、 $1 \times 10^8$ 個のウイルス粒子(1)腫瘍溶解性ウイルスおよびHDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1または(2)ICOSTAT+HDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1を、1:20の比率のOncAd:HDAdで腫瘍内注射する。

【0342】

両方の実験において、ウイルス粒子投与の3日後、 $1 \times 10^6$ 個のHER2-CAR T細胞を静脈内投与する。

両方の実験において、対照条件は、以下に挙げる通りである：

【0343】

10

20

30

40

50

【表 2】

条件	OncAd	HDAd	CAR T
1(試験条件)	選択されたもの	HDAdIL-12_TK_PD-L1	HER2 CAR-T
2(試験条件)	ICOSTAT	HDAdIL-12_TK_PD-L1	HER2 CAR-T
3	-	HDAdIL-12_TK_PD-L1	HER2 CAR-T
4	選択されたもの	-	HER2 CAR-T
5	ICOSTAT	-	HER2 CAR-T
6	選択されたもの	HDAdIL-12_TK_PD-L1	-
7	ICOSTAT	HDAdIL-12_TK_PD-L1	-
8	選択されたもの	-	-
9	ICOSTAT	-	-
10	-	HDAdIL-12_TK_PD-L1	-
11	-	-	HER2 CAR-T

10

## 【0344】

腫瘍サイズをモニターし、腫瘍体積を、式： $\text{幅}^2 \times \text{長さ} \times 0.5$ を使用して計算する。

腫瘍溶解性ウイルス、HDAdIL-12\_TK\_PD-L1およびHER2 CAR-Tの組合せの使用(試験条件1)は、単独の薬剤のいずれかの使用(条件8、10または11)と比較して、または3つの薬剤のうち2つの使用(条件3、4および6)と比較して、改善された抗腫瘍作用を有することが見出される。

## 【0345】

同様に、ICOSTAT、HDAdIL-12\_TK\_PD-L1およびHER2 CAR-Tの組合せの使用(試験条件2)は、単独の薬剤のいずれかの使用(条件9、10または11)と比較して、または3つの薬剤のうち2つの使用(条件3、5および7)と比較して改善された抗腫瘍作用を有することが見出される。

20

## 【0346】

SCC47細胞およびA549細胞を使用して異種移植片腫瘍が確立される場合も類似の結果が観察される。

## 実施例5：インビボにおけるHER2特異的CAR-T細胞の抗がん活性の分析

HER2特異的CAR-T細胞の抗がん活性(上記の実施例1を参照)を、インビボで、頭頸部扁平上皮がんのFaDu細胞由来異種移植片モデルで調査した。

30

## 【0347】

簡単に言えば、 $0.5 \times 10^6$ 個のFaDu細胞をNSG雄マウスの正位に注射した。9日後、マウスに、 $1 \times 10^6$ 個のHER2-CARコンストラクトで形質導入されたホタルルシフェラーゼを発現するように遺伝子改変されたT細胞、 $1 \times 10^6$ 個のC5、F1またはA3CARコンストラクトで形質導入されたホタルルシフェラーゼを発現するT細胞を尾静脈を介して注射した。9日目にマウスにT細胞を注射しなかった実験を、対照条件として含めた。

## 【0348】

マウスのルシフェラーゼ活性(したがって投与されたT細胞の数および分布)、体重、生存を長期にわたりモニターした。D-ルシフェリンを腹腔内注射し(マウス1匹当たり1.5mg)、IVISイメージャー(キセノジェン(Xenogen))を使用して10分後マウスを画像化することによって、ルシフェラーゼ活性をモニターした。

40

## 【0349】

図15Aおよび15Bは、ルシフェラーゼを発現するT細胞(すなわち非形質導入T細胞またはHER2特異的CAR-T細胞)の注射後の0、4、7、14、28、42、56および70日目に獲得した画像を示す(日は、ffLuc T細胞注射後の日数を指す)。全身注入されたT細胞が正位の腫瘍部位に移動したことが示された。HER2特異的CARを発現するように改変されなかったT細胞は、7日後、検出不可能であった。それに対して、HER2特異的CAR-T細胞は存続し、実験にわたり検出可能なままであった。

50

## 【0350】

図15Cは、実験経過にわたり異なる処置に供されたマウスの生存パーセンテージを示す。HER2特異的CAR-T細胞の投与は、生存を増加させることが見出された。

別個の実験において、NOD scidガンマ(NSG)マウスに、 $1 \times 10^6$ 個のHER2-CARコンストラクトで形質導入されたホタルルシフェラーゼを発現するT細胞、または $1 \times 10^6$ 個のC5、F1またはA3CARコンストラクトで形質導入されたホタルルシフェラーゼを発現するT細胞を尾静脈を介して注射した。ルシフェラーゼ活性を上述したようにモニターし、長期にわたりマウスの体重もモニターした。

## 【0351】

図16A~16Cに実験の結果を示す。C5 CAR-T細胞は、NSGマウスにおいて非特異的に拡大することが見出された(図16A)。HER2特異的CAR-T細胞が投与されたNSGマウスにおいて有意な体重の減少は観察されなかった(図16C)。

10

## 【0352】

実施例6：インビボにおける腫瘍溶解性ウイルス、HDAdウイルスおよびHER2特異的CAR-T細胞の組合せの抗がん活性の分析

腫瘍溶解性ウイルス、HdAdおよびHERに特異的なCAR-T細胞療法の組合せの抗がん活性を、インビボで、頭頸部扁平上皮がんのFaDu細胞由来異種移植片モデルで調査した。

## 【0353】

簡単に言えば、 $0.5 \times 10^6$ 個のFaDu細胞をNSG雄マウスの正位に注射した。次いで6日後、マウスの1つのグループに、Onc5/3Ad2E1 24(実施例2.1に記載される)およびHDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1(実施例3.1に記載される)の組合せを腫瘍内注射した(このOncAdおよびHdAdの組合せは、本明細書では「CAdtrio」と称される)。合計 $1 \times 10^7$ 個のウイルス粒子を、1:10の比率のOnc5/3Ad2E1 24:HDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1で投与した。

20

## 【0354】

3日後、マウスに、 $1 \times 10^6$ 個の、クローンF1に対応するHER2特異的CARコンストラクトで形質導入されたホタルルシフェラーゼを発現するように操作されたT細胞を尾静脈を介して注射した。CAdtrioが投与されなかったマウスの対照グループに、 $1 \times 10^6$ 個のHER2-CARコンストラクトで形質導入されたホタルルシフェラーゼを発現するT細胞を尾静脈を介して注射し、さらなるマウスの対照グループにはCAdtrioを投与しなかったかまたはT細胞を注射しなかった。マウスのルシフェラーゼ活性、体重および生存を長期にわたりモニターした。

30

## 【0355】

実験で使用する前に、F1.CART細胞をフローサイトメトリーで特徴付けた。図17A~17Cに結果を示す。この細胞は、72.5%のCD4+細胞およびCD8+細胞を含むことが見出された。この細胞の87%が、細胞表面でHER2 CARを発現することが決定された。細胞の39%がCCR7+CD45RO+であり、細胞の59.2%がCCR7-CD45RO+であった。

40

## 【0356】

図18A~18Dに、インビボでがんを処置するための腫瘍溶解性ウイルス、HDAdウイルスおよびHER2特異的CAR-T細胞の組合せの治療効能を分析する実験の結果を示す。Onc5/3Ad2E1 24、HDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1およびF1.CARTの組合せは、単独のF1.CART細胞での処置よりも生存を改善することが見出された。

## 【0357】

さらなる実験において、Onc5/3Ad2E1 24とHDAdIL-12\_\_TK\_\_PD-L1との2つの異なる比率を調査した。

簡単に言えば、 $0.5 \times 10^6$ 個のホタルルシフェラーゼを発現するように改変された

50

F a D u 細胞を N S G 雄マウスの正位に注射した。6日後、マウスに、以下を腫瘍内注射した：

( i ) 1 : 1 0 の比率の O n c 5 / 3 A d 2 E 1 2 4 : H D A d I L - 1 2 \_\_ T K \_\_ P D - L 1 の、 $1 \times 10^7$  個の C A d t r i o のウイルス粒子；

( i i ) 1 : 2 0 の比率の O n c 5 / 3 A d 2 E 1 2 4 : H D A d I L - 1 2 \_\_ T K \_\_ P D - L 1 の、 $1 \times 10^7$  個の C A d t r i o のウイルス粒子；

( i i i ) 1 : 1 0 の比率の O n c 5 / 3 A d 2 E 1 2 4 : H D A d I L - 1 2 \_\_ T K \_\_ P D - L 1 の、 $1 \times 10^8$  個の C A d t r i o のウイルス粒子；または

( i v ) 1 : 2 0 の比率の O n c 5 / 3 A d 2 E 1 2 4 : H D A d I L - 1 2 \_\_ T K \_\_ P D - L 1 の、 $1 \times 10^8$  個の C A d t r i o のウイルス粒子。

10

【 0 3 5 8 】

3日後、マウスに、 $1 \times 10^6$  個の F 1 の C A R コンストラクトで形質導入された T 細胞（ホタルルシフェラーゼを発現しない）を尾静脈を介して注射した。上述したようにルシフェラーゼ活性の分析によってがんを長期にわたりモニターし、マウスの体重もモニターした。

【 0 3 5 9 】

図 1 9 A ~ 1 9 C に実験の結果を示す。1 : 1 0 の比率の O n c 5 / 3 A d 2 E 1 2 4 : H D A d I L - 1 2 \_\_ T K \_\_ P D - L 1 を投与したマウスは、一般的に、1 : 2 0 の比率の O n c 5 / 3 A d 2 E 1 2 4 : H D A d I L - 1 2 \_\_ T K \_\_ P D - L 1 を投与したマウスより少ないルシフェラーゼを発現する F a D u 細胞を有し、 $1 \times 10^8$  個の C A d t r i o のウイルス粒子を投与したマウスは、一般的に、 $1 \times 10^7$  個の C A d t r i o のウイルス粒子を投与したマウスより少ないルシフェラーゼを発現する F a D u 細胞を有していた（図 1 9 B ）。

20

【 0 3 6 0 】

実施例 7 : インビボにおける腫瘍溶解性ウイルス、H D A d ウイルスおよびガンシクロビル ( G C V ) の組合せの抗がん活性の分析

腫瘍溶解性ウイルスおよび H d A d ( チミジンキナーゼをコードする ) ( すなわち C A d t r i o ) とガンシクロビル ( G C V ) の組合せの抗がん活性を、インビボで、頭頸部扁平上皮がんの F a D u 細胞由来異種移植片モデルで調査した。

【 0 3 6 1 】

マウス脇腹に F a D u 細胞を皮下注射することによって異所性の F a D u 腫瘍を確立した。その後マウスに、 $1 \times 10^8$  個の C A d t r i o のウイルス粒子を 1 : 1 0 の比率の O n c 5 / 3 A d 2 E 1 2 4 : H D A d I L - 1 2 \_\_ T K \_\_ P D - L 1 で腫瘍内注射した。次いでマウスの 1 つのグループ ( n = 5 ) に、C A d t r i o 注射後の 2、3、4、5、7、10、14、17 およびの 21 日目に、10 mg / k g のガンシクロビルを腹腔内注射した。

30

【 0 3 6 2 】

2、7、14 および 21 日目に血液サンプルをマウスから収集し、E L I S A によって I L - 1 2 発現に関して分析した。腫瘍体積を実験にわたりモニターした。22 日目に、定量リアルタイム P C R 分析によって腫瘍から抽出された D N A における O n c . A d および H D A d ベクターのコピー数を決定した、G A P D H に関して検出されたコピー数を使用して正規化した。

40

【 0 3 6 3 】

図 2 0 A ~ 2 0 D に実験の結果を示す。22 日目において、ガンシクロビル ( G C V ) 処置は、O n c . A d ベクターコピー数に有意に影響を与えなかったが ( 図 2 0 A )、H D A d ベクターコピー数を有意に減少させた ( 図 2 0 B )。G C V 処置も腫瘍制御を改善することが見出されたが ( 図 2 0 C )、血液中の I L - 1 2 のレベルに有意に影響を与えなかった ( 図 2 0 D )。

【 0 3 6 4 】

実施例 8 : 腫瘍溶解性ウイルス特異的 T 細胞および H E R に特異的な C A R を発現する腫

50

## 瘍溶解性ウイルス特異的 T 細胞の生成

### 8.1 腫瘍溶解性ウイルス特異的 T 細胞の生成および特徴付け

アデノウイルス特異的 T 細胞 (AdVST) および活性化 T 細胞 (ATC) を以下のよう  
に調製した。

#### 【0365】

抗 CD3 (クローン OKT3) および抗 CD28 アゴニスト抗体を、0.5 ml の 1 :  
1000 希釈の 1 mg/ml 抗体の添加によって組織培養プレートのウェル上にコーティ  
ングし、37 で 2 ~ 4 時間、または 4 で一晩インキュベートした。

#### 【0366】

PBMC を、標準的なフィコール - パック方法に従って健康なドナーから得られた血液  
サンプルから単離した。

10

#### ATC :

$1 \times 10^6$  個の PBMC (2 ml の細胞培養培地中) を、10 ng/ml の IL-7 およ  
び 5 ng/ml の IL-15 が補充された CTL 細胞培養培地 (50% アドバンスト R P  
MI、50% クリック培地、10% FBS、1% グルタマックス (Glutamax)、1% ペ  
ニシリン/ストレプトマイシンを含有) 中の抗 CD3 / CD28 アゴニスト抗体でコーテ  
ィングされたプレート上で培養することによって刺激した。細胞を 37、5% CO<sub>2</sub> 雰  
囲気中で維持した。次の日、1 ml の細胞培養培地を 20 ng/ml の IL-7 および 1  
0 ng/ml の IL-15 を含有する新鮮な CTL 培地で交換した。

#### 【0367】

ATC を培養中に維持し、その後回収し、実験で使用するかまたは 5 日目から 7 日目の  
間に低温保存した。

20

#### AdVST :

$1 \times 10^6$  個の PBMC (2 ml の細胞培養培地中) を、10 ng/ml の IL-7 およ  
び 100 ng/ml の IL-15 が補充された CTL 細胞培養培地中の抗 CD3 / CD2  
8 アゴニスト抗体でコーティングされたプレート上で培養することによって刺激した。

#### 【0368】

20  $\mu$ l の 200 倍希釈のアデノウイルス特異的ヘキソンペプミックス (JPT カタロ  
グ番号 PM-HAdV3) またはペントンペプミックス (JPT カタログ番号 PM-HA  
dV5) をウェルに添加した。細胞を、5% CO<sub>2</sub> 雰囲気中、37 で維持した。48 時  
間後、細胞に CTL 培地をフィードして、10 ng/ml の IL-7 および 100 ng/  
ml の IL-15 の最終濃度まで IL-7 および IL-15 を添加した。

30

#### 【0369】

### 8.2 CAR を発現する腫瘍溶解性ウイルス特異的 T 細胞の生成

3 日目に、10 ng/ml の IL-7 および 100 ng/ml の IL-15 を含有する C  
TL 細胞培養培地中  $0.125 \times 10^6$  個の細胞/ml の濃度で AdVST を再懸濁した。

#### 【0370】

PBS で 1 : 100 に希釈したレトロネクチン (クロンテック (Clontech)) を 37  
で 2 ~ 4 時間、または 4 で一晩インキュベートすることによって、レトロネクチンで  
コーティングされたプレートを調製した。ウェルを CTL 培地で洗浄し、HER2 特異的 C  
AR レトロウイルスの 1 ml のレトロウイルス上清をウェルに添加し、プレートを 200  
0 g で 1.5 時間遠心分離した。遠心分離工程の最後に、レトロウイルスの上清を吸引し  
、プレートのウェルに 2 ml の AdVST 懸濁液 (すなわち  $0.25 \times 10^6$  個の細胞)  
を添加した。プレートを 400 g で 5 分間遠心分離し、5% CO<sub>2</sub> 雰囲気中、37 で  
インキュベートした。

40

#### 【0371】

48 時間後 (すなわち 6 日目)、細胞培養培地を吸引し、10 ng/ml の IL-7 お  
よび 100 ng/ml の IL-15 を含有する CTL 細胞培養培地で交換した。

9 日目に、細胞を回収し、実験で使用するかもしくは低温保存し、または第 2 の刺激に  
供して CAR を発現する AdVST を拡大した (実施例 8.3 を参照)。

50

【0372】

8.3 AdVSTおよびCAR-AdVSTの拡大

AdVSTおよびCARを発現するAdVSTを、要求に応じて、さらなる刺激によって以下のように拡大した。

【0373】

ペプミックスでパルスした自己ATCをAPCとして使用し、K562cs細胞（例えばNgoら、J Immunother. (2014) 37(4) : 193~203を参照）を共刺激細胞として使用した。刺激培養におけるAdVSTまたはCAR-AdVST : ATC : K562cs細胞の最終的な比率は、1 : 1 : 3~5であった。

【0374】

AdVSTまたはCAR-AdVSTを、CTL培地中 $0.2 \times 10^6$ 個の細胞/mlの濃度に再懸濁した。

$1 \times 10^6$ 個のATCを、 $10 \mu\text{l}$ の200倍希釈のアデノウイルス特異的ヘキソンペプミックス（JPTカタログ番号PM-HAdV3）またはペントンペプミックス（JPTカタログ番号PM-HAdV5）と共に37℃で30分間インキュベートした。その後ATCを30 Gyで放射線照射し、回収した。 $3 \sim 5 \times 10^6$ 個のK562cs細胞を100 Gyで放射線照射された。

【0375】

次いでATCおよびK562cs細胞を5 mlのCTL培地の総体積で混合し、 $20 \text{ ng/ml}$ のIL-7および $200 \text{ ng/ml}$ のIL-15を添加し、1 mlのこの混合物を24ウェルプレートのウェルに添加し、1 mlのAdVST懸濁液またはCAR-AdVST懸濁液をウェルに添加した。

【0376】

細胞を、5% CO<sub>2</sub> 雰囲気中、37℃で維持した。3~4日後、必要に応じて細胞培養培地を添加し、6~7日後、拡大したAdVSTまたはCAR-AdVSTである細胞を実験で使用するために回収した。

【0377】

実施例9：インビボにおける腫瘍溶解性ウイルス、HDAd、腫瘍溶解性ウイルス特異的T細胞およびCARを発現する腫瘍溶解性ウイルス特異的T細胞の組合せの抗がん活性の分析

腫瘍溶解性ウイルス、HDAd、腫瘍溶解性ウイルス特異的T細胞およびCARを発現する腫瘍溶解性ウイルス特異的T細胞の異なる組合せの抗がん活性を、インビボで、頭頸部扁平上皮がんのFaDu細胞由来異種移植片モデルで調査した。

【0378】

簡単に言えば、 $0.5 \times 10^6$ 個のホタルルシフェラーゼを発現するように操作されたFaDu細胞をNSG雄マウスの正位に注射した。6日後、マウスのグループに、以下を腫瘍内注射した：

(i) Onc5 / 3Ad2E1 24 : HDAd IL-12\_\_TK\_\_PD-L1の1 : 10の比率の $1 \times 10^7$ 個のCA dt r i oのウイルス粒子；または

(ii)  $1 \times 10^7$ 個のウイルス粒子のOnc5 / 3Ad2E1 24。

【0379】

3日後、マウスに以下を尾静脈を介して注射した：

(a)  $1 \times 10^6$ 個のAdVST、または

(b)  $1 \times 10^6$ 個の抗HER2 CARクローンF1（実施例8に記載したように調製された）で形質導入したAdVST。

【0380】

実験で使用する前、AdVSTおよびF1、CAR-AdVSTをフローサイトメトリーによって特徴付けた。図22Aおよび22B、ならびに図23A~23Cに分析の結果を示す。

【0381】

10

20

30

40

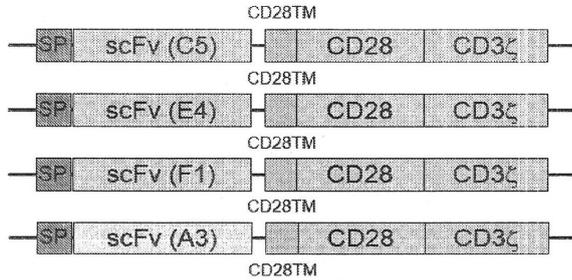
50

がんを上述したようにルシフェラーゼ活性の分析によって長期にわたりモニターし、マウスの体重もモニターした。

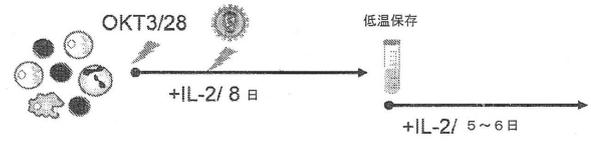
図24A~24Dに実験の結果を示す。最大レベルの腫瘍制御がCA d t r i o + H E R 2 特異的C A R を発現するA d V S T の組合せで処置したマウス(すなわち処置グループ(i)(b))で観察された。

【図面】

【図1A】

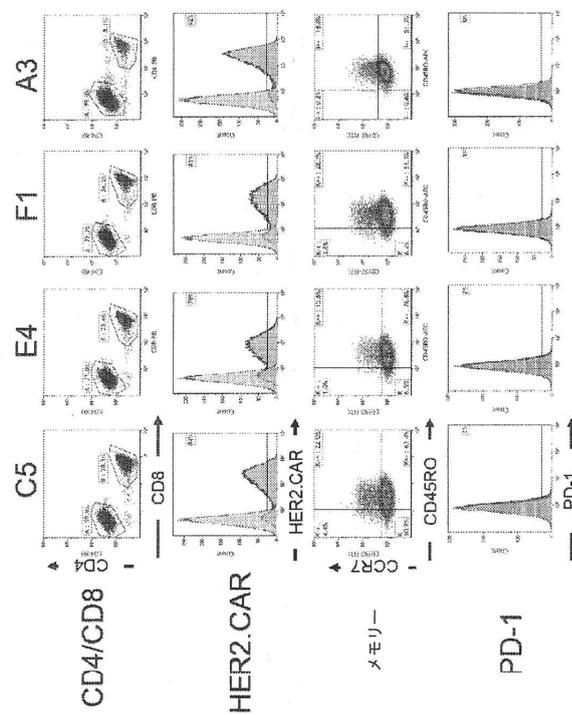


【図1B】

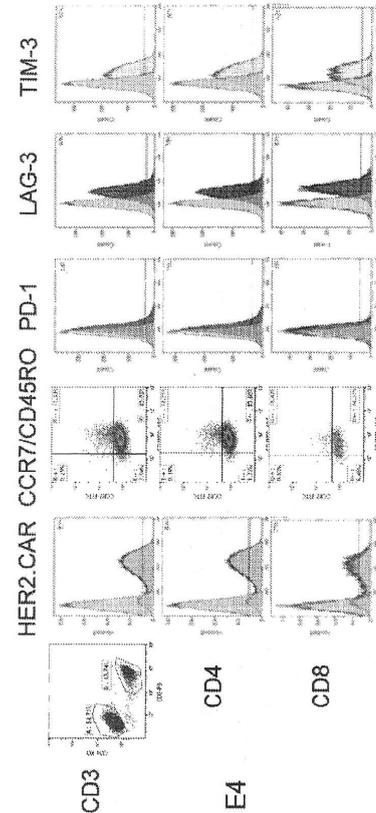


10

【図2】



【図3】



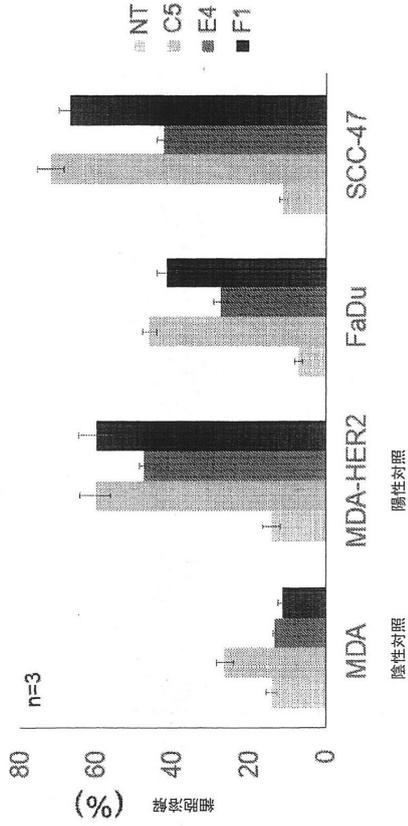
20

30

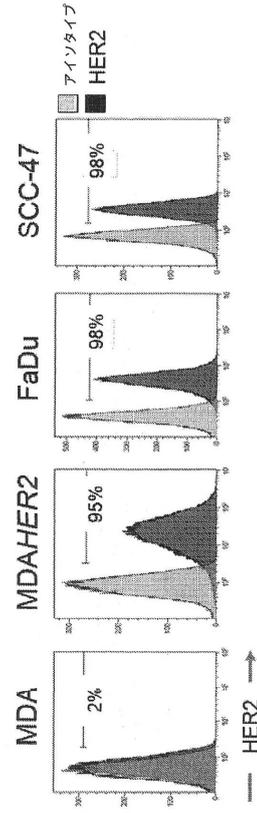
40

50

【 図 4 A 】



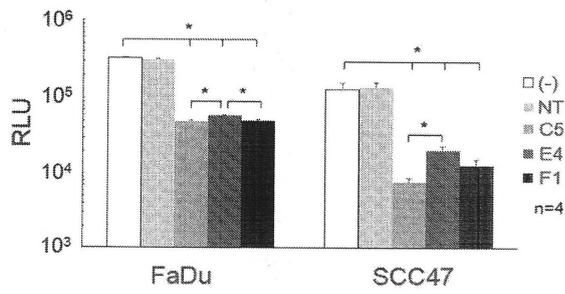
【 図 4 B 】



10

20

【 図 5 】



【 図 6 】

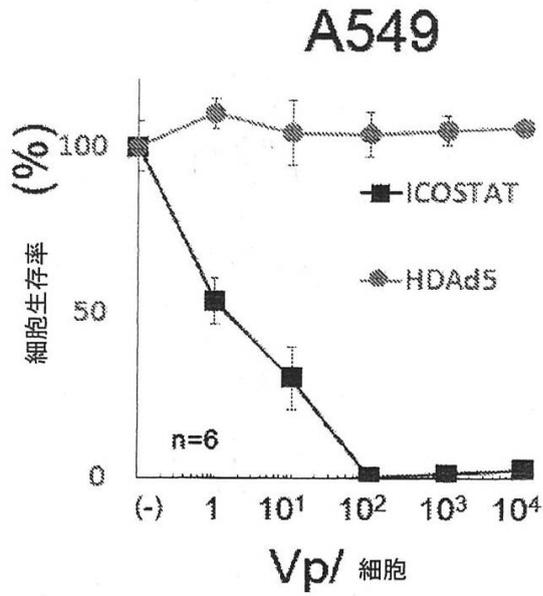


30

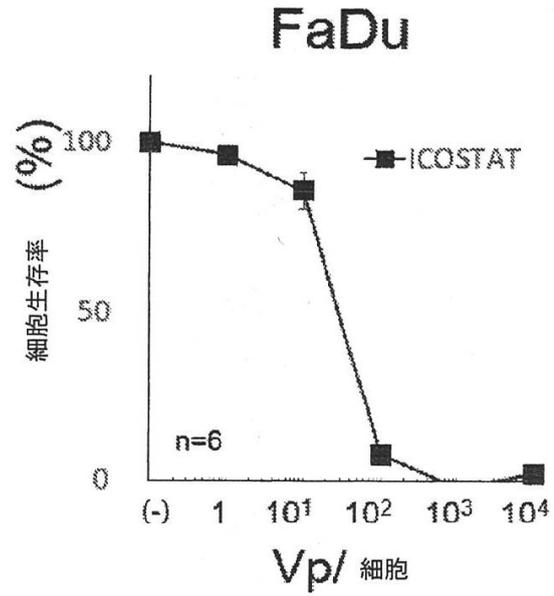
40

50

【図 7 A】

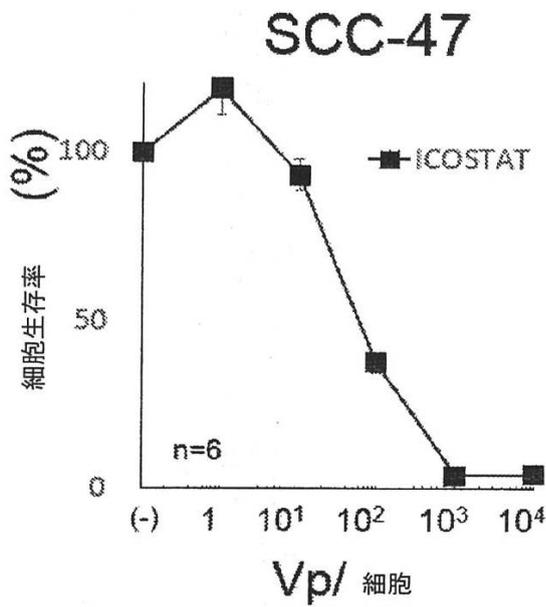


【図 7 B】

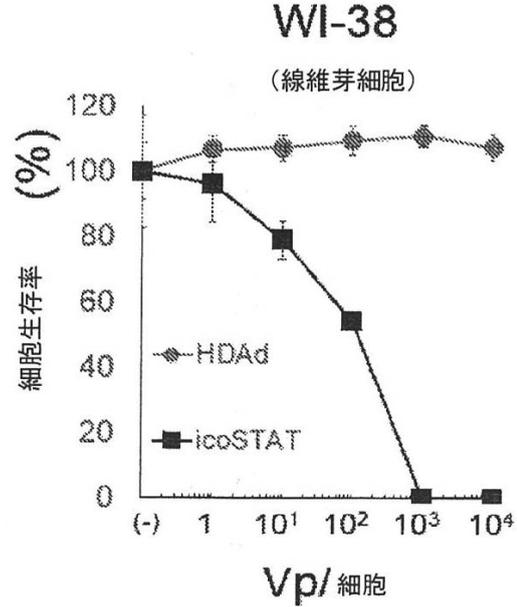


10

【図 7 C】



【図 7 D】



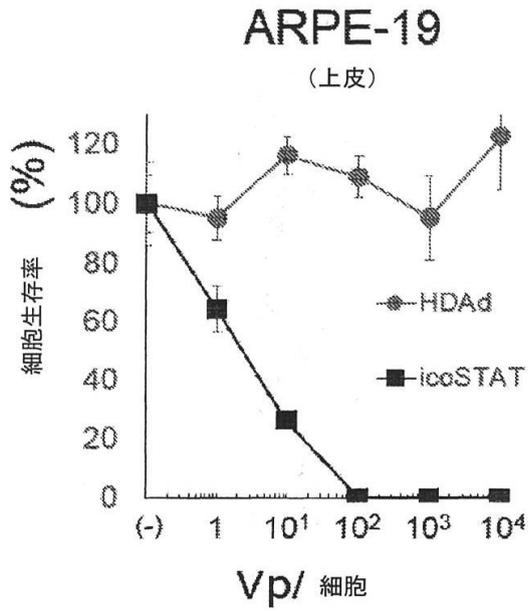
20

30

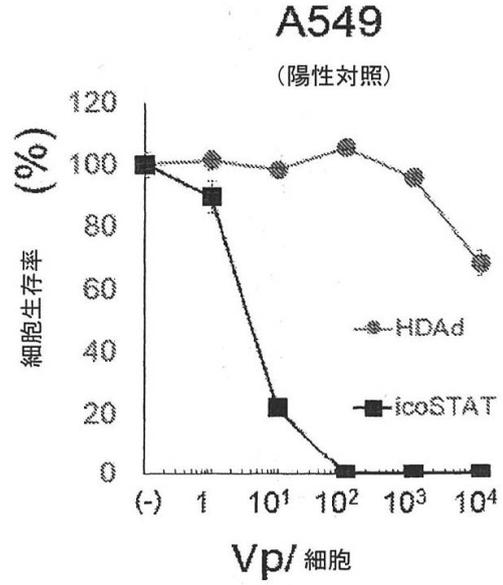
40

50

【 図 7 E 】

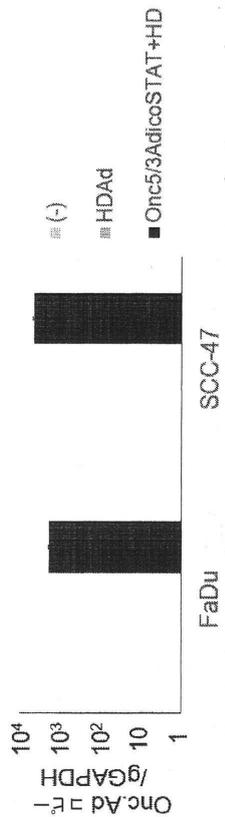


【 図 7 F 】

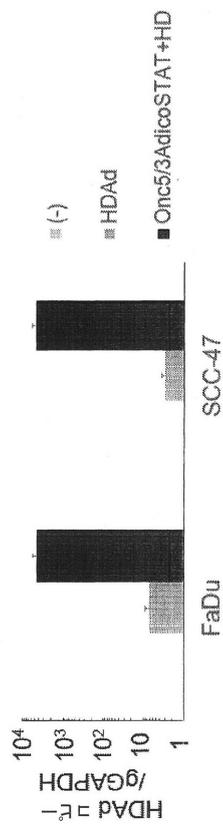


10

【 図 8 A 】



【 図 8 B 】



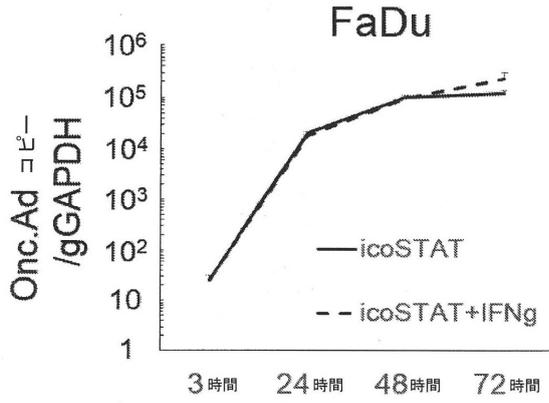
20

30

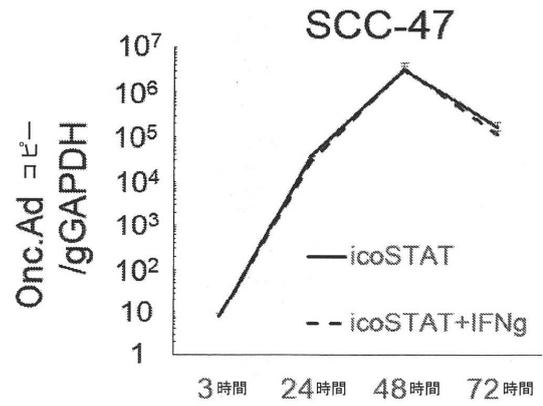
40

50

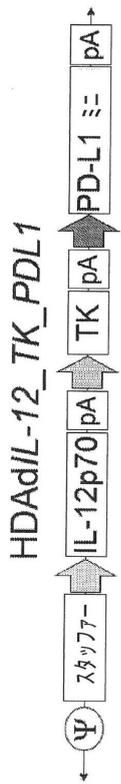
【図9 A】



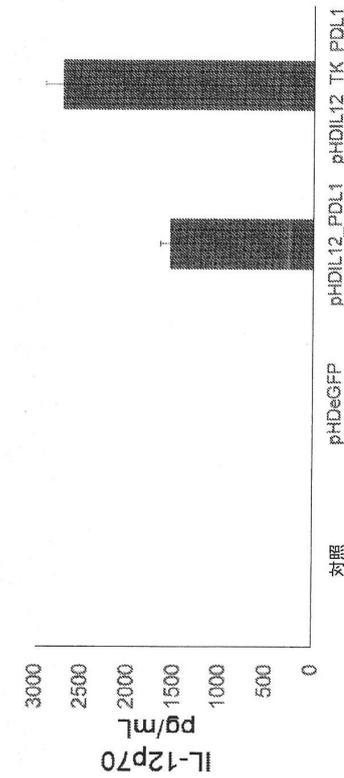
【図9 B】



【図10 A】



【図10 B】



10

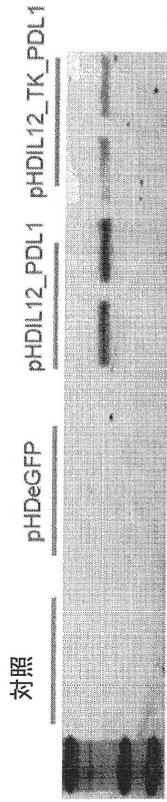
20

30

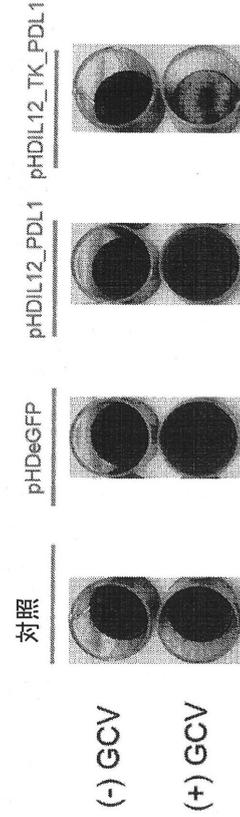
40

50

【 図 1 0 C 】



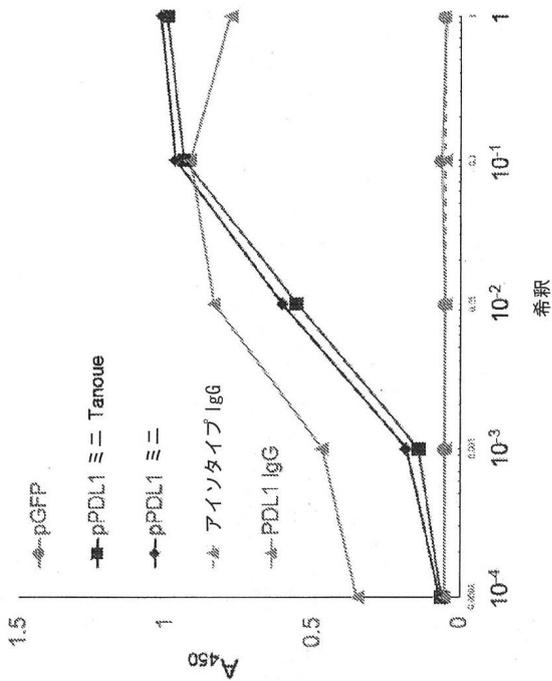
【 図 1 0 D 】



10

20

【 図 1 1 】



【 図 1 2 A 】

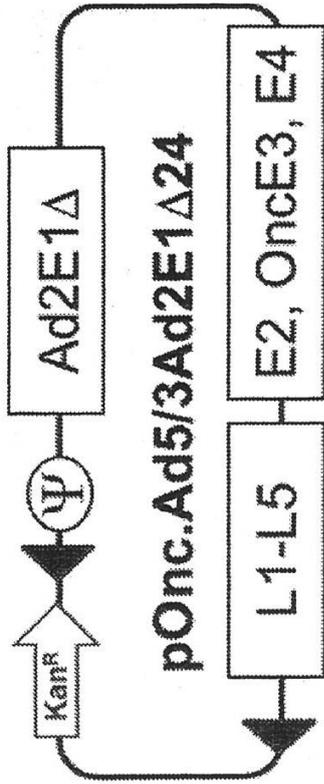


30

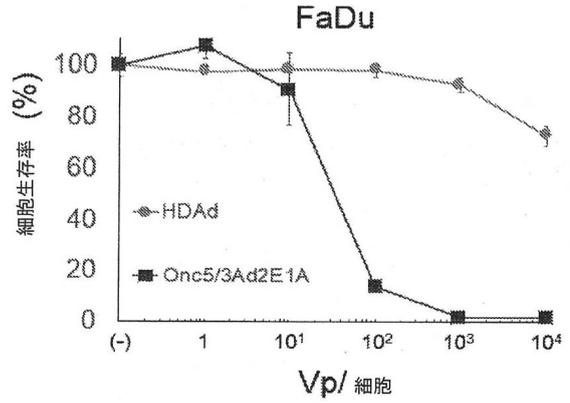
40

50

【図 1 2 B】



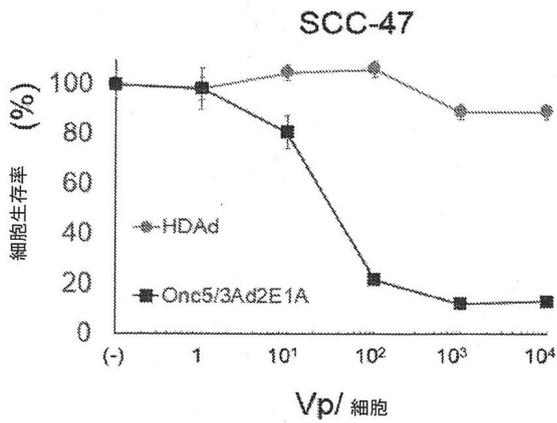
【図 1 3 A】



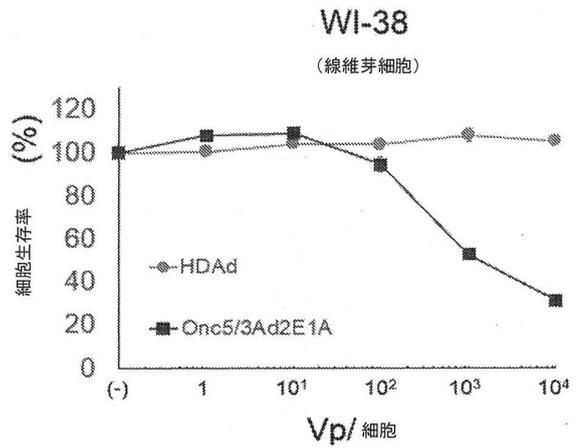
10

20

【図 1 3 B】



【図 1 3 C】

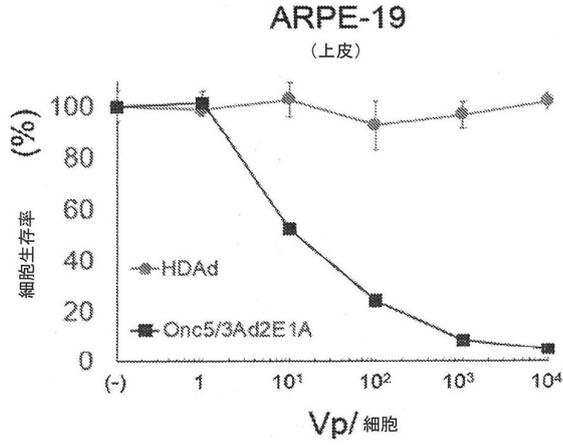


30

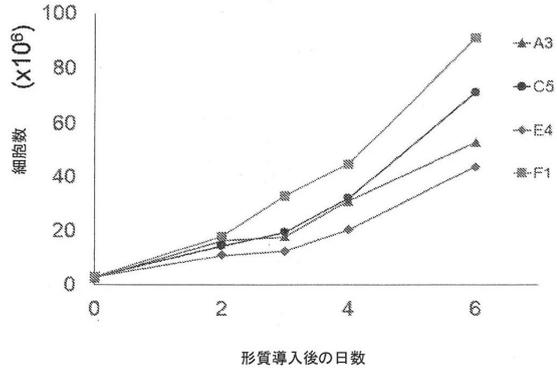
40

50

【 図 1 3 D 】

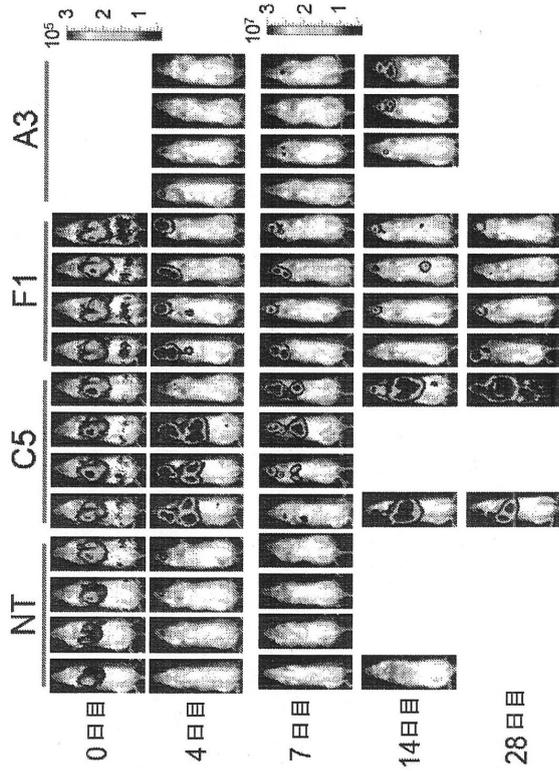


【 図 1 4 】

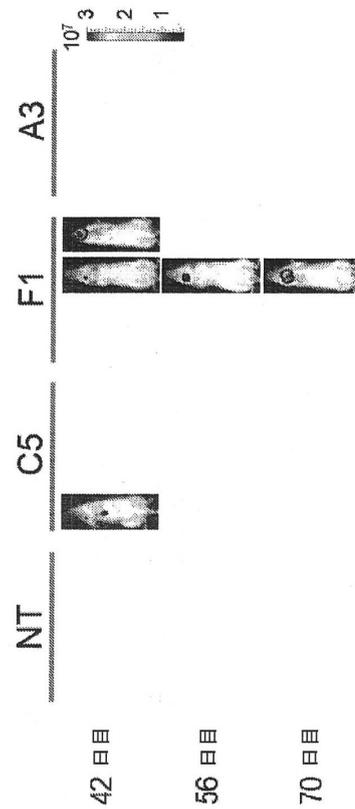


10

【 図 1 5 A 】



【 図 1 5 B 】



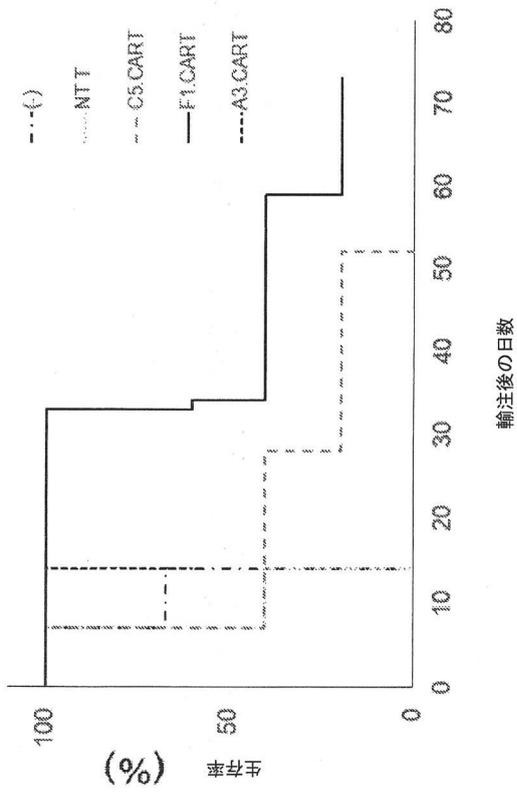
20

30

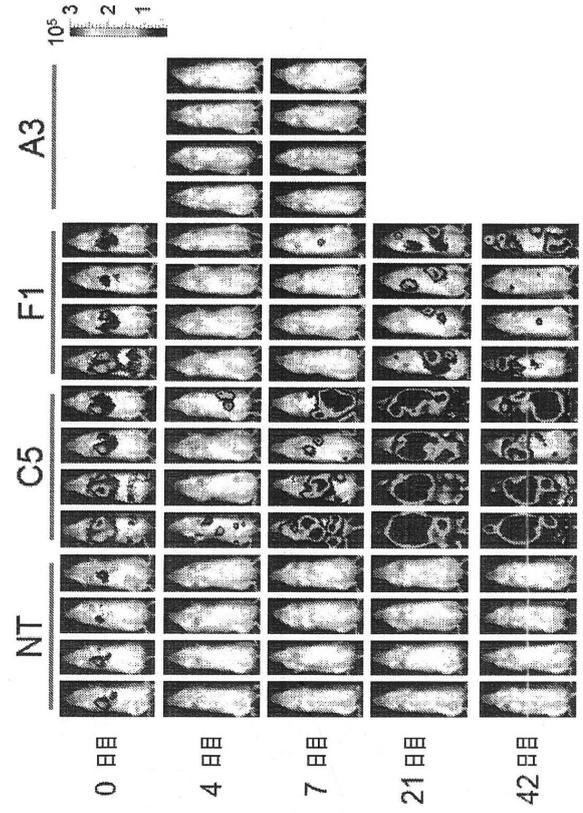
40

50

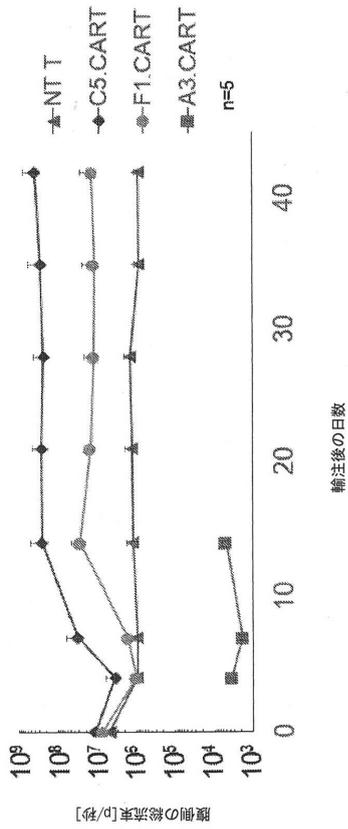
【図 15 C】



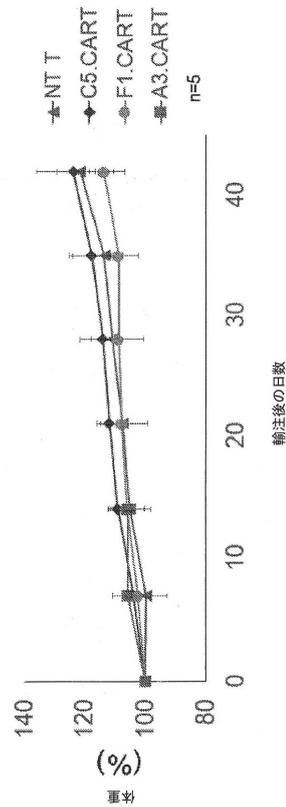
【図 16 A】



【図 16 B】



【図 16 C】



10

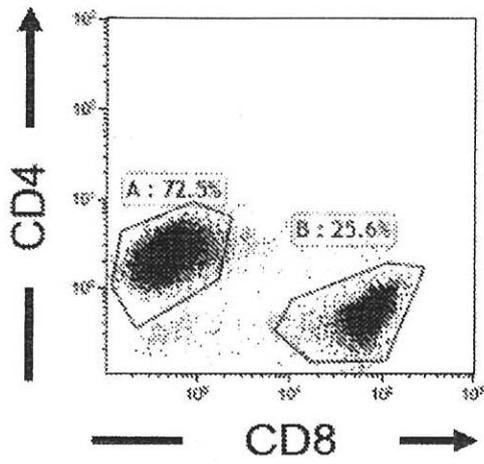
20

30

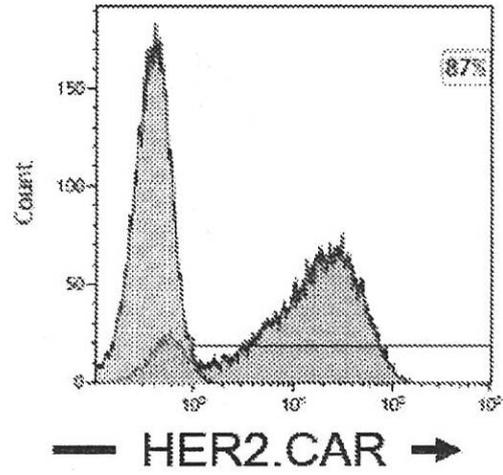
40

50

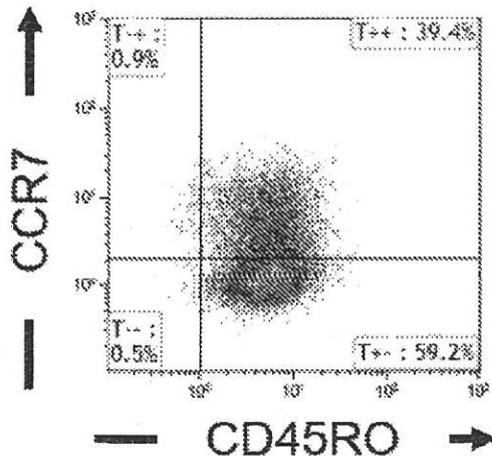
【 17 A】



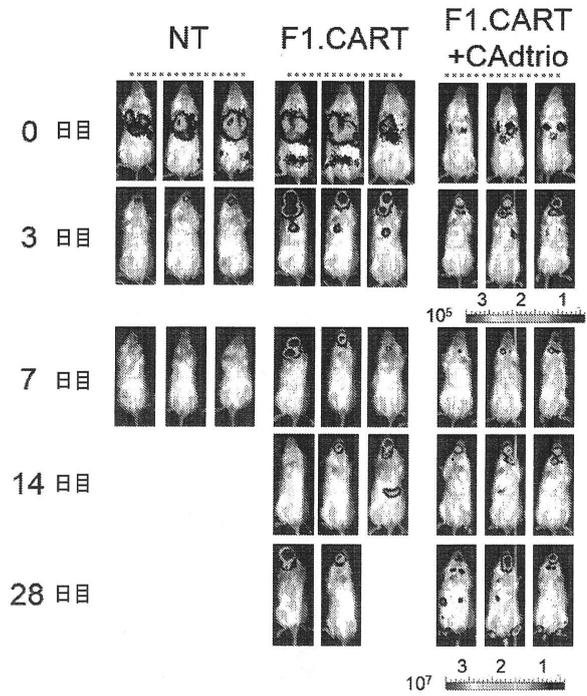
【 17 B】



【 17 C】



【 18 A】



10

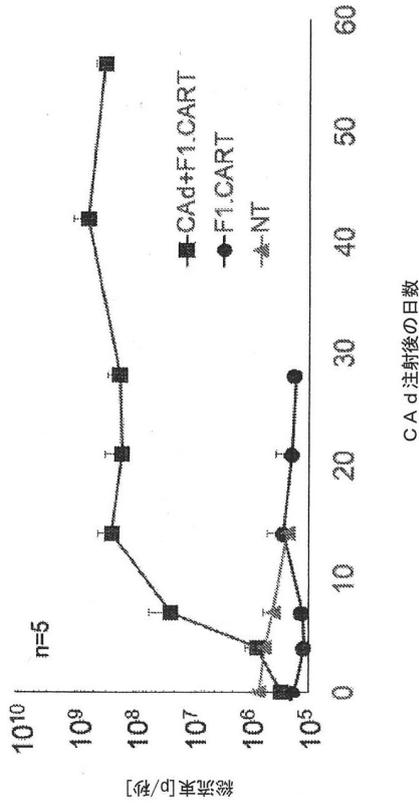
20

30

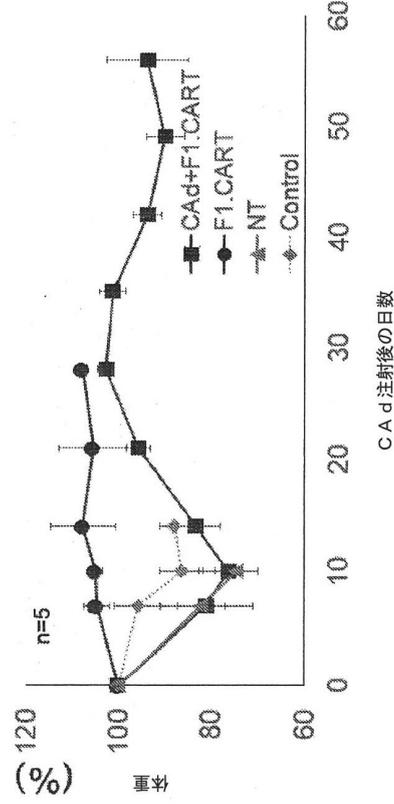
40

50

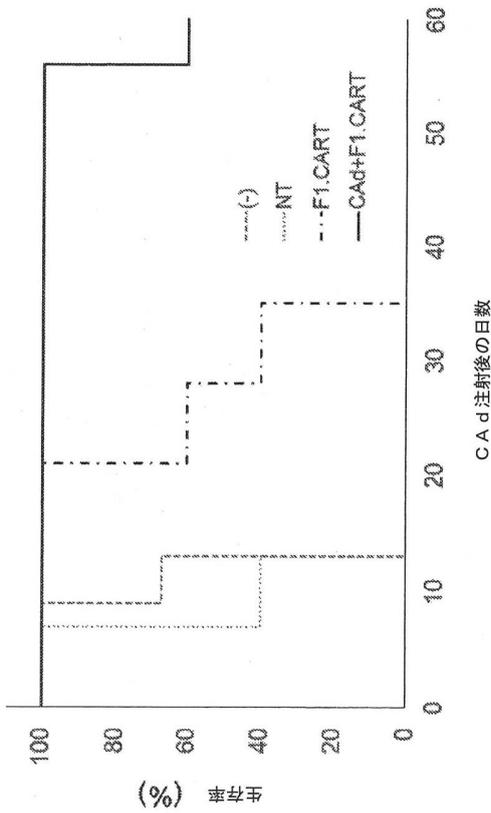
【図 18 B】



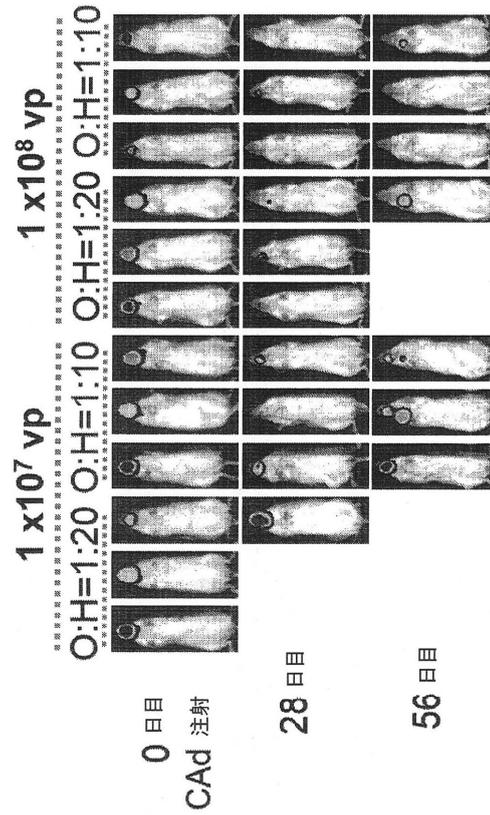
【図 18 C】



【図 18 D】



【図 19 A】



10

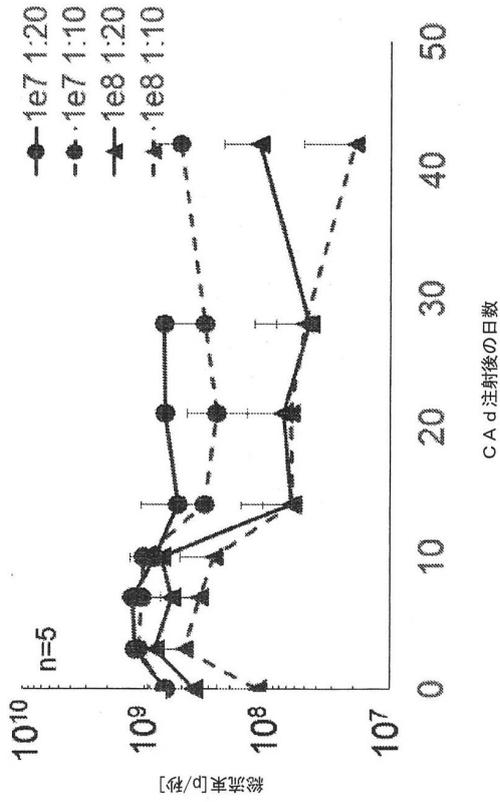
20

30

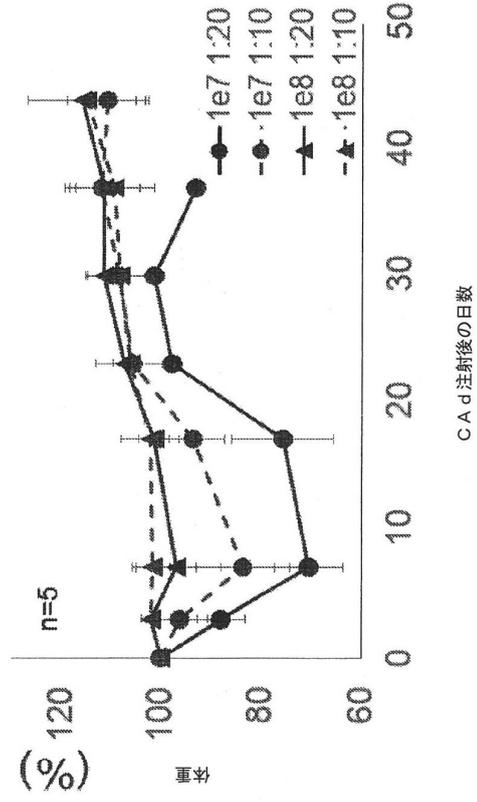
40

50

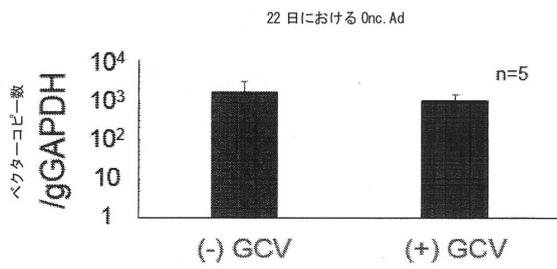
【 図 19 B 】



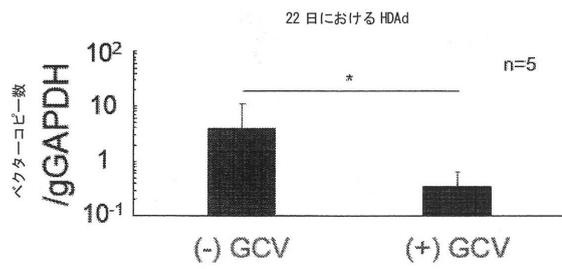
【 図 19 C 】



【 図 20 A 】



【 図 20 B 】



10

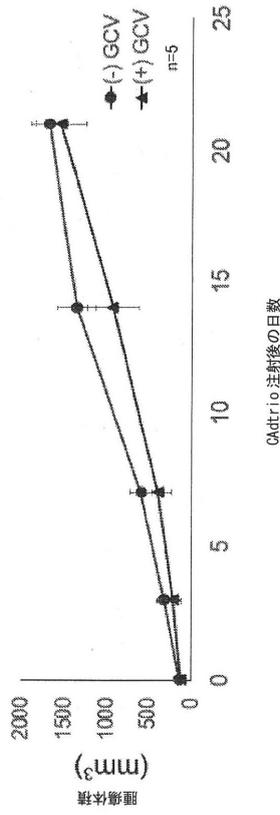
20

30

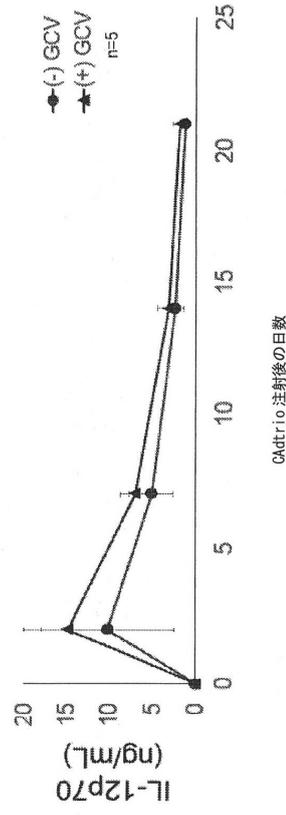
40

50

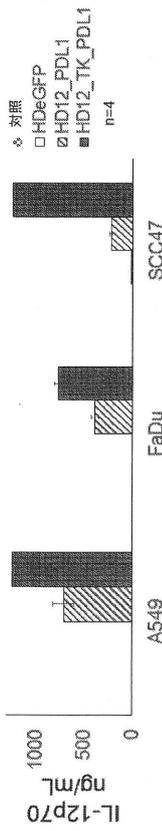
【図 2 0 C】



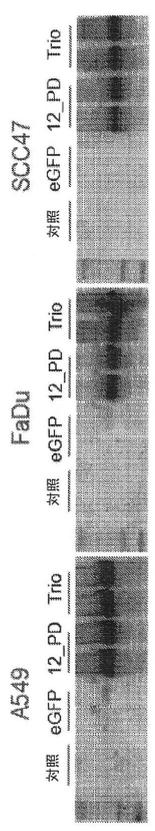
【図 2 0 D】



【図 2 1 A】



【図 2 1 B】



10

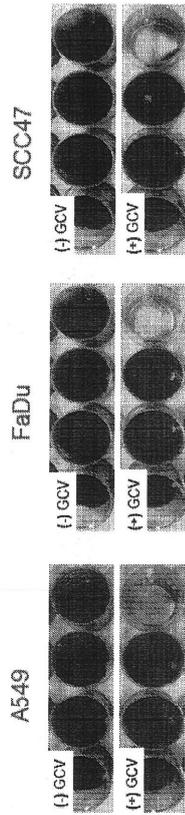
20

30

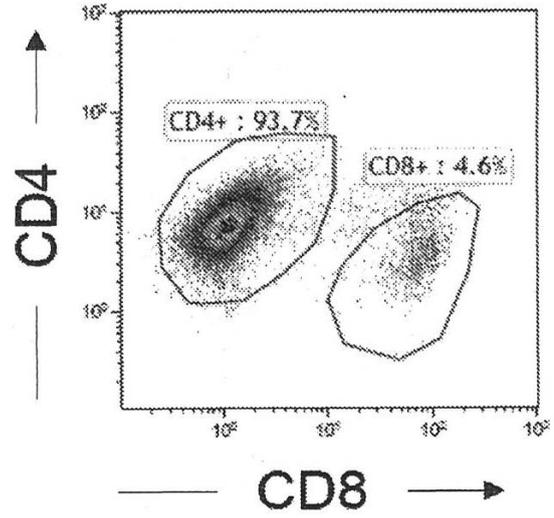
40

50

【 2 1 C 】



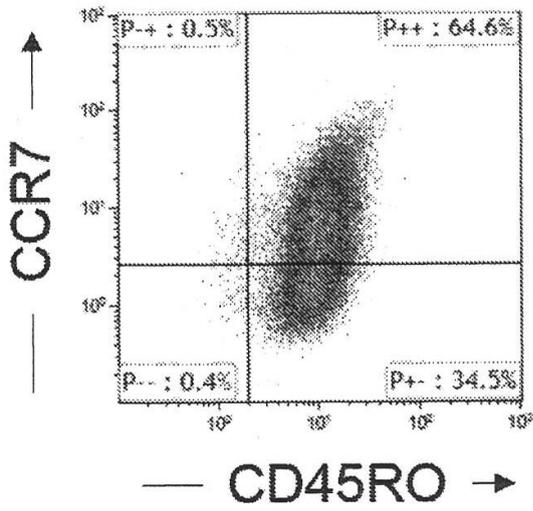
【 2 2 A 】



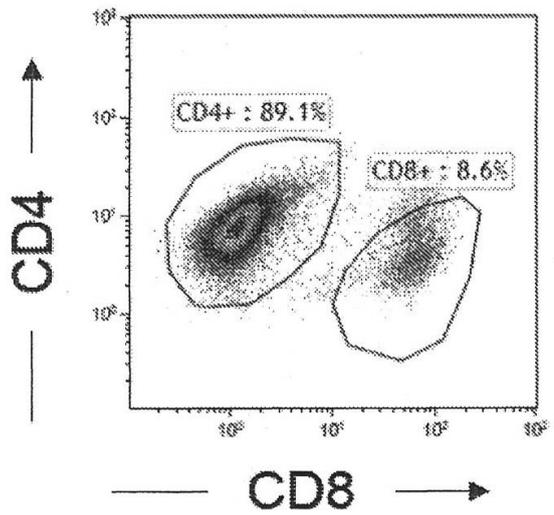
10

20

【 2 2 B 】



【 2 3 A 】

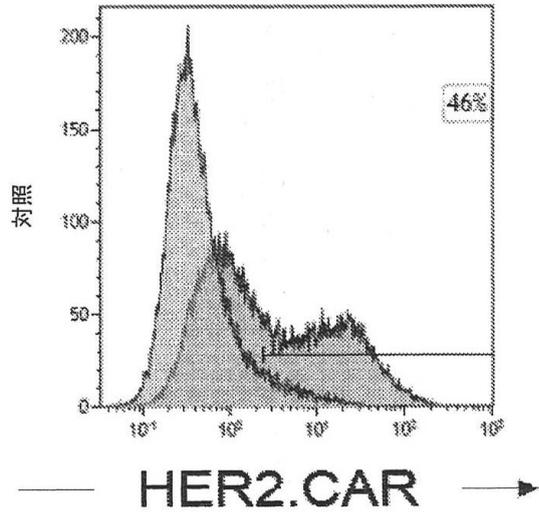


30

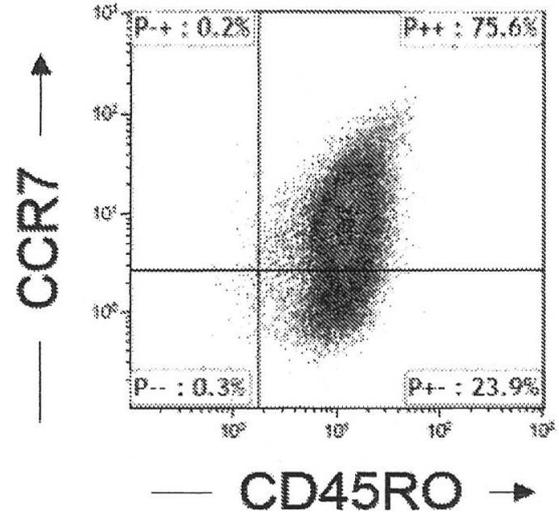
40

50

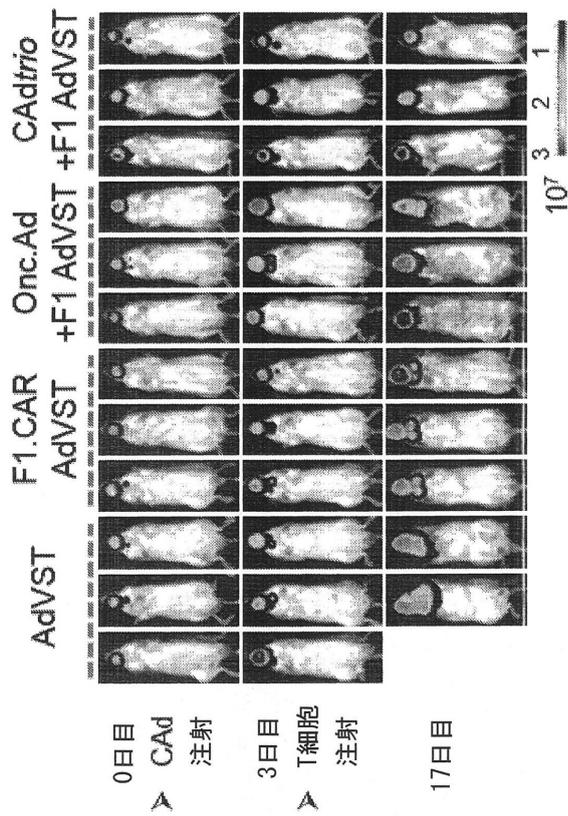
【図 2 3 B】



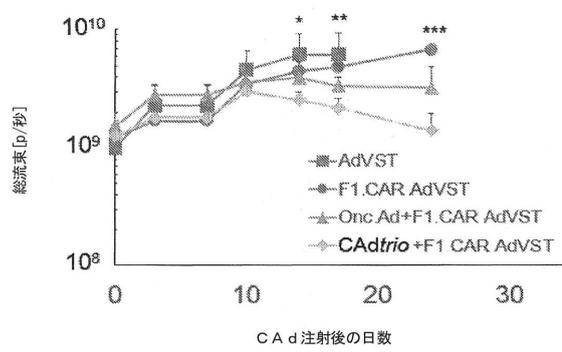
【図 2 3 C】



【図 2 4 A】



【図 2 4 B】



10

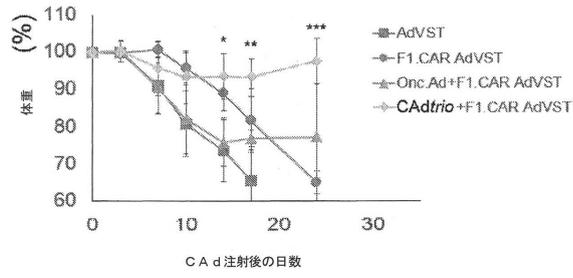
20

30

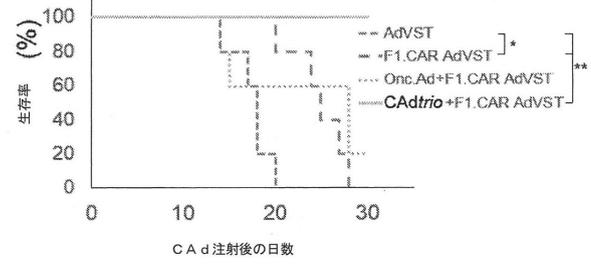
40

50

【図 2 4 C】



【図 2 4 D】



10

【配列表】

[0007260173000001.app](#)

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

		F I		
<b>A 6 1 K</b>	<b>39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K	39/395	L
<b>A 6 1 P</b>	<b>35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K	39/395	T
<b>A 6 1 P</b>	<b>43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	38/44 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	38/46 (2006.01)	A 6 1 K	38/44	
A 6 1 K	38/48 (2006.01)	A 6 1 K	38/46	
A 6 1 K	38/50 (2006.01)	A 6 1 K	38/48	
A 6 1 K	47/59 (2017.01)	A 6 1 K	38/50	
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/59	
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/68	
C 0 7 K	14/705 (2006.01)	A 6 1 P	37/04	
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	14/705	
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 0 7 K	19/00	
C 1 2 N	15/12 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/12	Z N A
C 1 2 N	15/34 (2006.01)	C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/34	
		C 1 2 N	15/62	Z

## (72)発明者 鈴木 正崇

アメリカ合衆国テキサス州 77030, ヒューストン, カービー・ドライブ 7575, ナンバー 2215

## (72)発明者 ローズウェル ショー, アマンダ

アメリカ合衆国テキサス州パランド, ワインブルック・ドライブ 12304

## (72)発明者 ポーター, キャロライン・イレーン

アメリカ合衆国テキサス州 77054, ヒューストン, アルメダ・ロード 7009, ナンバー 820

## (72)発明者 渡部 紀宏

アメリカ合衆国テキサス州 77030, ヒューストン, カービー・ドライブ 7575, ナンバー 1542

## (72)発明者 プレナー, マルコム・ケイ

アメリカ合衆国テキサス州 77401, ベルエアー, ウィロー 4802

審査官 濱田 光浩

## (56)参考文献

Kiyonori Tanoue et al., Armed Oncolytic Adenovirus-Expressing PD-L1 Mini-Body Enhances Antitumor Effects of Chimeric Antigen Receptor T Cells in Solid Tumors, *Cancer Res*, Vol. 77, No. 8, 2017年02月24日, p. 2040-2051, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1577  
Enhanced antitumor effect of oncolytic adenovirus expressing interleukin-12 and B7-1 in an immunocompetent murine model, *Clin Cancer Res*, 2006年, Vol. 12, No. 19, p. 5859-5868, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0935

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 4 8 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 K 3 5 / 7 6 1

A 6 1 K 3 5 / 1 7

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5

A 6 1 K 3 8 / 2 0

A 6 1 K 3 8 / 4 5

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )